

JAUHEIDEN OMINAISUUKSIEN VAIKUTUS JAUHEIDEN VALUMISEEN
JATKUVATOIMISISTA SYÖTTÖLAITTEISTA

Tiiu Nikkilä

Helsingin yliopisto

Farmasian
tiedekunta

Farmaseuttisen
kemian ja
teknologian osasto

Toukokuu 2019



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Farmasian tiedekunta		Osasto/Sektion– Department Farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto
Tekijä/Författare – Author Tiiu Nikkilä		
Työn nimi / Arbetets titel – Title Jauheiden ominaisuuksien vaikutus jauheiden valuvuuteen jatkuvatoimisista syöttölaitteista		
Oppiaine /Läroämne – Subject Teollisuusfarmasia		
Työn laji/Arbetets art – Level Pro Gradu	Aika/Datum – Month and year Toukokuu 2019	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 101
<p>Tiivistelmä/Referat – Abstract</p> <p>Tausta Jatkuvatoiminen valmistus on jo pitkään ollut käytössä monilla eri teollisuudenaloilla, koska jatkuvatoimisella valmistuksella on todettu olevan monia etuja erävalmistukseen nähden. Tästä syystä myös lääketeollisuudessa kiinnostus jatkuvatoimista lääkkeenvalmistusta kohtaan on alkanut kasvaa. Myös lääkealan viranomaisen suhtautuminen jatkuvatoimiseen lääkkeenvalmistukseen on muuttunut avoimemmaksi, kun ymmärrys ja osaaminen jatkuvatoimisesta lääkkeenvalmistuksesta on lisääntynyt. Erityisesti verrattaessa lääkealalla perinteisesti käytössä olevaan erävalmistukseen, jatkuvatoimisella valmistuksella on mahdollista tuottaa laadukkaampia lopputuotteita nopeammin, tehokkaammin ja varmemmin.</p> <p>Tavoitteet Tämän työn tavoitteena oli selvittää farmaseuttisten jauheiden ominaisuuksien vaikutusta niiden valumiseen jatkuvatoimisen linjaston syöttölaitteista sekä tutkia miten erilaiset syöttölaitteiden asetukset, kuten erilaiset syöttöruuvit, vaikuttavat ominaisuuksiltaan erilaisten jauheiden valuvuuteen syöttölaitteista. Tutkimuksen perusteella pyrittiin selvittämään, voidaanko jauheelle parhaiten sopivia laiteasetuksia ennustaa ainoastaan mittaamalla jauheesta ennalta määritetyt ominaisuudet. Tavoitteena oli kehittää selkeä ja systemaattinen toimintatapa, jota hyödyntämällä uusien jauheiden syöttämiseen sopivimmat laiteasetukset voitaisiin selvittää mahdollisimman yksinkertaisesti.</p> <p>Menetelmät Erilaisten farmaseuttisten jauheiden samankaltaisuutta niiden ominaisuuksien perusteella tutkittiin määrittämällä jauheista ominaisuudet, joiden on kirjallisuuden perusteella todettu vaikuttavan jauheen valuvuuteen syöttölaitteesta. Kuusi jauhetta valittiin jauheiden gravimetristen syöttölaitteiden tutkimuksiin niin, että ne muodostivat kolme materiaaliparia: jauheparin jauheiden ominaisuudet olivat samankaltaisia, jotta samankaltaisten jauheiden syötettävyyttä voitiin vertailla. Syöttölaitetutkimuksissa jauheiden valuvuus ja syöttöminen syöttölaitteista määritettiin tutkimalla jauheen syöttönopeuskapasiteettia sekä syöttönopeuden tarkkuutta. Tutkimuksessa tutkittiin myös erilaisten syöttöruuvien ja syöttönopeuksien vaikutuksia edellä mainittuihin vasteisiin. Jauheiden ominaisuuksien vaikutusta niiden valuvuuteen syöttölaitteesta ja valumisen tarkkuuteen mallinnettiin monimuuttujaregressioanalyysimenetelmillä.</p> <p>Tulokset Jauheen syötettävyyden ennustaminen valuvuusominaisuuksien perusteella ei onnistunut PLS- eikä MLR-analyysillä. Ominaisuuksiltaan samankaltaisten jauheiden valuvuus syöttölaitteista muistutti toisiaan. Huonot valuvuusominaisuudet korreloivat huonojen syötettävyytulosten kanssa. PCA- ja klusterianalyysi sopivat jauheiden samankaltaisuuden tutkimiseen.</p> <p>Johtopäätökset Jauheiden valuvuusominaisuuksilla on selkeä vaikutus jauheiden valuvuuteen syöttölaitteista. Myös syöttölaitteiden asetuksilla, kuten syöttöruuveilla ja ruuvien pyörimisnopeudella havaittiin selkeä vaikutus jauheen syötettävyyteen. Jauheen syötettävyyden ennustaminen pelkkien valuvuusominaisuuksien perusteella ei ole mahdollista vain kuuden jauheen tulosten perusteella PLS- tai MLR-malleilla, vaan ne vaatisivat enemmän datapisteitä ennustuskyvyn parantumiseksi. Syötettävyyden ennustaminen ominaisuuksien perusteella vaikuttaa kuitenkin mahdolliselta.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Jatkuvatoiminen lääkevalmistus, gravimetrisen syöttölaitte, jauhe, valuvuus, jauheiden ominaisuudet		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Farmasian tiedekunta, farmaseuttisen kemian ja teknologian osasto		
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Ohjaajat: Satu Lakio ja Heidi Leppinen		



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Faculty of pharmacy		Osasto/Sektion– Department Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology	
Tekijä/Författare – Author Tiiu Nikkilä			
Työn nimi / Arbetets titel – Title The effect of powder characteristics on powder flowability from continuous feeders			
Oppiaine /Läroämne – Subject Industrial pharmacy			
Työn laji/Arbetets art – Level Master's thesis		Aika/Datum – Month and year May 2019	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 101
<p>Tiivistelmä/Referat – Abstract</p> <p>Background Continuous manufacturing has been utilized for decades in many industries since it has many advantages compared to batch manufacturing. Therefore the interest towards continuous processes has arisen also in the pharmaceutical industry. Also, the strict regulations characteristic of pharma industry have started to change more favorable towards continuous manufacturing when the possibilities of continuous processes to produce higher quality products faster and more efficiently, have been proven in many researches.</p> <p>Objectives Objectives of this thesis were to clarify the effect of the material characteristics on material flowability from continuous feeders and to study how different toolings, like feeding screws, affect the feeding of materials with different characteristics. Based on these results, a possibility to model the feeding results of a material based on only some measured material characteristics was also under investigation. The aim was to develop a clear and systematic procedure which would simplify the determination of the most suitable equipment when starting to feed a new material.</p> <p>Methods The similarity of flowability of various pharmaceutical powders from continuous feeders was studied. First material characteristics affecting material flowability from a feeder based on literature was determined from 26 pharmaceutical powders. Following this, six materials were chosen to be studied with gravimetric powder feeders using different kinds of research frames. The six materials formed three material pairs, in which two materials had clear similarities in the flowability characteristics. The reason for this was that the flowability from feeders with similar materials could be compared. The feeding of materials was determined investigating the feed rate capacity and accuracy of feed rate of material. Also, the effect of feeder screws and the speed of the screws on the feeding capability of a material was investigated. A model to predict the feeding result based on material characteristics was built using PLS- and MLR-methods.</p> <p>Results The prediction of material feeding was not possible with PLS- and MLR-modeling methods. The feeding of similar materials was found to be alike. Poor flow characteristics correlated with poor feeding results. PCA- and cluster analysis were found suitable to define the similarity of materials.</p> <p>Conclusions The success of feeding of pharmaceutical powders is clearly affected by the material flowability properties. The feeding screws and screw speed affect the feeding accuracy, too. The prediction of feeding results of specific material, would need much more data to produce valid and trustworthy models. However, it seems highly possible to be able to build a model with more materials.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Continuous manufacturing, gravimetric feeder, powder, flowability, powder characterization			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Faculty of pharmacy, division of Pharmaceutical Chemistry and Technology			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Instructors: Satu Lakio and Heidi Leppinen			

SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO	1
2	JATKUVATOIMINEN LÄÄKEVALMISTUS	2
2.1	Jatkuvatoimisen lääkevalmistukset edut ja haasteet	3
2.2	Jatkuvatoiminen lääkevalmistuslinjasto	6
3	JATKUVATOIMINEN RUUVISYÖTTÖLAITE	8
3.1	Volumetrinen syöttölaite	8
3.2	Gravimetrinen syöttölaite	8
4	JAUHEIDEN JATKUVATOIMINEN SYÖTTÖ	10
4.1	Jauheiden reologiset ominaisuudet	11
4.2	Jauheiden ominaisuuksien vaikutus jauheen valuvuuteen syöttölaitteesta	15
4.3	Syöttölaitteen asetusten valinta	17
4.4	Syöttölaitteen suorituskyky	22
4.4.1	Suorituskyvyn parantaminen	23
4.4.2	Suorituskyvyn ennustaminen	25
5	TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	26
6	MATERIAALIT JA MENETELMÄT	28
6.1	Materiaalit	28
6.2	Laitteet	29
6.3	Syöttölaitetutkimusten menetelmät	32
6.3.1	Volumetriset syöttötutkimukset	33
6.3.2	Gravimetriset syöttötutkimukset	33
6.3.3	Jauheiden ominaisuuksien korrelaatio syöttölaitetutkimusten tulosten kanssa	35
7	ESITUTKIMUKSET	37
7.1	Jauheiden ominaisuuksien määrittäminen	38
7.2	Materiaalikirjaston datan analysointi	41
7.3	Esitutkimusten datan esikäsittely	47
7.4	Esitutkimusten tulokset	47
8	TULOKSET JA TULOSTEN TARKASTELU	57
8.1	Datojen esikäsittely	57
8.1.1	Volumetristen datojen esikäsittely	57
8.1.2	Gravimetristen syöttölaitetutkimusten tulosten lisäkäsittely	58
8.2	Volumetriset syöttölaitetutkimukset	60

8.2.1	Saavutettavat syöttönopeudet ja ruuvien täyttyminen.....	60
8.2.2	Syöttöastian täyttöväli	68
8.3	Gravimetriset syöttölaitetutkimukset	75
8.4	Syöttölaitetutkimusten tulosten korrelaatio jauheiden ominaisuuksien kanssa .	87
9	JOHTOPÄÄTÖKSET	92
	KIRJALLISUUSLUETTELO	95

LIITTEET

LIITE 1 Taulukko materiaalikirjaston materiaalien ominaisuuksista

1 JOHDANTO

Paine lääkekehitys- ja valmistuskulujen alentamiseen on jatkuvaa johtuen esimerkiksi nousseista keskimääräisistä lääkkeen kehityskustannuksista sekä valtioiden yleisestä tavoitteesta vähentää terveydenhuollon kustannuksia (DiMasi ym. 2016; Ierapetritou ym. 2016). Lääkevalmistuksen kulujen alentaminen painottuu paljon valmistusprosessien tehostamiseen ja yksi keino tähän on jatkuvatoimisten prosessien implementointi lääketeollisuuteen. Monet suurten massakokojen teollisuusalat, kuten metsä-, ruoka- ja kemianteollisuus, ovat hyödyntäneet jatkuvatoimista lääkevalmistusta jo vuosikymmeniä (Vanarase ja Muzzio 2011). Lääkkeiden kohdalla erävalmistus on kuitenkin edelleen vallitseva valmistusmenetelmä (Vanarase ja Muzzio 2011; Simonaho ym. 2016). Koska lääkkeiden jatkuvatoimisesta valmistuksesta ei ole monia esimerkkejä, voi yrityksille olla haasteellista lähteä kehittämään prosessia aivan tyhjästä. Tällainen vaatii paljon aikaa ja rahaa, joka voi olla syy yritysten haluttomuudelle siirtyä tutusta erävalmistuksesta jatkuvatoimiseen valmistukseen.

Vaikka tutkimuksia liittyen lääkealan jatkuvatoimisiin prosesseihin on tehty jo vuosikymmeniä sitten, on kiinnostus jatkuvatoimista lääkevalmistusta kohtaan alkanut vasta lähivuosina kasvaa, kun sen eduista erävalmistukseen verrattuna on julkaistu enemmän tutkimustietoa ja viranomaissuosituksia (Poechlauer ym. 2012; Singh ym. 2014; Ierapetritou ym. 2016; Matsunami ym. 2018). Useat lääkeyritykset ovat alkaneet selvittää jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen käyttöönottomahdollisuuksia tai se on jo jossain muodossa käytössä. Esimerkiksi Mascia ym. (2013) kuvaavat artikkelissaan kehittämänsä jatkuvatoimisen linjaston toiminnan, joka kattaa kaikki lääkevalmisteen valmistuksen vaiheet aina vaikuttavan aineen valmistuksesta valmiin tabletin muodostumiseen asti. Jatkuvatoiminen lääkevalmistus nähdäänkin nykyään tehokkaampana, edullisempänä ja kestävämpänä vaihtoehtona erävalmistukselle (Plumb 2005; Schaber ym. 2011; Lee ym. 2015).

Vaikka jatkuvatoimiseen prosessiin liittyvien tutkimusten määrä onkin lisääntynyt, liittyy siihen vielä monia tuntemattomampia osa-alueita ja siksi myös sen implementointi voi

olla hankalaa. Selkeänä puutteena voidaankin nähdä riittämätön ymmärrys liittyen jauheiden jatkuvatoimiseen syöttämiseen. Jauheiden syötön on todettu olevan yksi kriittisimmistä yksikköprosesseista lopputuotteen laadun kannalta, joten siihen vaikuttavista muuttujista tarvitaan lisää tietoa ja syvällisempää ymmärrystä. Tutkimukset ovat keskittyneet enemmän esimerkiksi toiseen erittäin kriittiseen yksikköprosessiin, jauheiden sekoittamiseen. Tällä työllä halutaan lisätä ymmärrystä jauheiden käyttäytymisestä syöttölaitteissa ja selkeyttää tähän kriittiseen yksikköprosessiin vaikuttavia muuttujia.

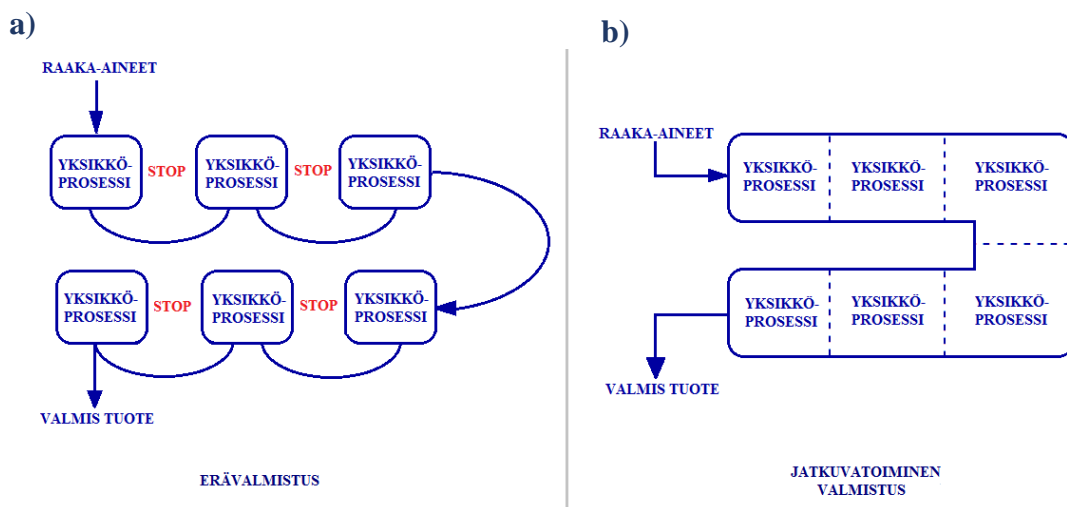
Tässä työssä keskitytään selvittämään yhteyttä jauheiden valuvuusominaisuuksien ja jauheiden syöttölaitteista valumisen välillä. Ominaisuuksiltaan erilaisten jauheiden valuvuutta syöttölaitteista selvitetään syöttämällä jauheita erilaisista syöttölaitteista vaihtelevilla tutkimusasetelmilla. Yhteyttä jauheiden ominaisuuksien ja syötettävyyden välillä pyritään mallintamaan ja luomaan ominaisuuksien perusteella luotettavasti syötettävyyttä ennustava malli.

2 JATKUVATOIMINEN LÄÄKEVALMISTUS

Jatkuvatoiminen lääkevalmistus tarkoittaa valmistusprosessia, jossa materiaalia siirtyy jatkuvalla syötöllä prosessiin ja prosessista ulos ilman keskeytyksiä (Allison ym. 2015; Khinast ja Bresciani 2017). Materiaali on koko ajan jonkun yksikköprosessin käsittelyn kohteena tai liikkeessä yksikköprosessien välillä. Materiaali siirtyy siis automaattisesti prosessista toiseen ja kaikki yksikköprosessit tapahtuvat samassa paikassa. Valmistus on usein käynnissä vuorokauden ympäri ja keskeytetään ainoastaan valmistukseen liittymättömistä syistä, kuten huoltotöiden takia.

Lääketeollisuudessa enemmän käytetyn erävalmistuksen perustana taas on, että tietty määrä materiaaleja ladataan prosessiin ja prosessi päättyy, kun valmiina on halutun

eräkoon verran valmista tuotetta (Khinast ja Bresciani 2017). Yksikköprosessien välillä materiaali siirretään manuaalisesti seuraavaan yksikköprosessiin eikä automaattisesti kuten jatkuvatoimisessa prosessissa. Yksikköprosessit saattavat tapahtua myös eri tuotantopaikoissa eli materiaalia saatetaan kuljettaa pitkiäkin matkoja prosessien välillä. Lääkevalmistusprosessi voi olla joko kokonaan jatkuvatoiminen tai jakautunut sekä erä- että jatkuvatoimisiin yksikköprosessivaiheisiin (Allison ym. 2015). Edellä kuvattuja eroja erä- ja jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen välillä on havainnollistettu kuvassa 1.



Kuva 1. Kaaviokuva a) erä- ja b) jatkuvatoimisesta valmistuksesta.

2.1 Jatkuvatoinen lääkevalmistus edut ja haasteet

Tärkeimpiä jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen etuja erävalmistukseen verrattuna ovat esimerkiksi lääkevalmisteiden laadun parantaminen, taloudellinen hyöty sekä nopeampi reagointi valmistusmittakaavan muutostarpeisiin (Plumb 2005; Schaber ym. 2011; Lee ym. 2015).

Erävalmistuksessa valmistusmittakaavan muutokset eli niin kutsuttu *scale-up*, vaativat usein työlästä suunnittelua ja jopa kokonaan uusien tehtaiden perustamista ja tämä voi

merkittävästi hidastaa valmisteen saantia markkinoille (Plumb 2005; Lee ym. 2015). Jatkuvatomisessa valmistuksessa taas voidaan usein hyödyntää suoraan tutkimusvaiheessa kehitettyjä kooltaan pieniä jatkuvatoimisia lääkevalmistuslaitteita kaupallisessa valmistusmittakaavassa lisäämällä laitteistojen lukumäärää, käyttämällä useaa rinnakkaista laitteistoa samassa tehtaassa, pidentämällä valmistuslinjaston käyttöaikaa tai nostamalla linjaston läpi virtaavan massan virtausnopeutta (Betz ym. 2003; Plumb 2005; LaPorte ym. 2008; Järvinen ym. 2015; Lee ym. 2015). Nämä keinot ovat yksinkertaisempia vaihtoehtoja mittakaavan muuttamiseksi kuin erävalmistuksessa usein vaadittava uusien, suurempien valmistuslaitteiden kehittäminen. Tällainen joustavuus laitteistojen hyödyntämisessä mahdollistaa myös paremman reagointikyvyn tuotteiden muuttuvaan kysyntään.

Jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen on todettu tuottavan taloudellista etua erävalmistukseen verrattuna sekä parantavan tuotannon tehokkuutta (LaPorte ym. 2008; Schaber ym. 2011; Mascia ym. 2013). Pienemmät laitteet sekä yksittäisten yksikköprosessivaiheiden mahdollinen poistaminen mahdollistavat tuotantolinjaston koon pienentämisen ja näin ollen myös pienempien tuotantotilojen ylläpidon. Tämä edistää tuotannon ja tuotantotilojen tehokkuutta. Vaikuttavien aineiden jatkuvatoimisessa valmistuksessa on tuotannossa tarvittavaa energiamäärää sekä valmistuksen seurauksena kehittyvää jätteen määrää pystytty pienentämään, jolloin myös kustannukset pienenevät ja prosessi oli ympäristöystävällisempi.

Lääkkeiden erävalmistuksessa valmistetaan selkeitä lääkevalmiste-eriä, joiden laatua tarkkaillaan tuotantolinjastosta erillään tapahtuvilla *off-line* mittauksilla, joissa yksikköprosessin välituotteen laatu varmistetaan ennen seuraavaa yksikköprosessia (ICH 2009; Lee ym. 2015). Ongelmia havaittaessa voidaan esimerkiksi yksittäinen viallinen raaka-aine-erä vetää takaisin tai laatuongelmia aiheuttaviin yksikköprosesseihin tehdä muutoksia. Erävalmistuksen mittakaavan muuttuessa tutkimusmittakaavasta tuotantomittakaavaan, täytyy myös huomioida, että laatuun vaikuttavien muuttujien sallitut rajat, niin kutsuttu *design space*, tulee usein suunnitella uudelleen.

Koska jatkuvatoimisessa lääkevalmistuksessa yksikköprosessit ovat automaattisesti yhteydessä toisiinsa, ei yksittäiseen prosessiin voi tehdä muutoksia ilman, että sillä olisi suora vaikutus koko prosessiin ja linjaston toimintaan (Lee ym. 2015). Jatkuvatoiminen valmistus vaatiikin parempaa ja tarkempaa prosessien ymmärtämistä sekä enemmän ja kehittyneempää laadun tarkkailuun käytettävää prosessianalyysiteknologiaa (PAT), koska laaduntarkkailu ei tapahdu jokaisen yksikköprosessin jälkeen, kuten erävalmistuksessa. Koska jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen tuotantomittakaavassa voidaan usein hyödyntää samoja laitteita kuin tutkimusmittakaavassa, pysyy myös design space samana (ICH Q8 (R2) 2009; Lee ym. 2015). Lääkevalmisteen valmistus samoilla laitteilla mittakaavasta riippumatta parantaa myös prosessiymmärrystä, sillä ymmärrys prosessista alkaa kehittyä jo aikaisessa vaiheessa. Syvällisempi prosessinymmärrys auttaa myöhemmin kehittämään prosessia tehokkaammaksi (Schaber ym. 2011). Vaikka uusien jatkuvatoimisten prosessien kehittäminen ja PAT-työkalujen hyödyntäminen voivat aiheuttaa aluksi suurempia kustannuksia kuin tutumman erävalmistuksen prosessikehitys, jatkuvatoimisilla prosesseilla saavutettu tuotannon tehokkuus johtaa usein kuitenkin lopulta kustannussäästöihin siirryttäessä tutkimusvaiheen valmistuksesta kaupalliseen valmistukseen.

Jatkuvatoimisella prosessilla valmistettujen tuotteiden laadunvarmistus perustuu siihen, että koko prosessi tunnetaan hyvin ja prosessin toimivuuden seuraamista varten on kehitetty selkeä ja kattava suunnitelma, jota noudattamalla prosessin onnistumisesta voidaan varmistua (Lee ym. 2015). Prosessin kontrollointiin sisältyy usein reaaliaikainen kriittisten laatuattribuuttien ja prosessiparametrien tarkkailu PAT-työkalujen avulla, jolloin tuotteen laatuongelmat huomataan tehokkaammin ja niihin osataan reagoida nopeammin. Laadunvarmistukseen voi kuulua tämän lisäksi myös lopputuotteen laadun analysointi. Parempi prosessituntemus sekä PAT-teknologian hyödyntäminen johtavat jatkuvatoimisesti tuotettujen lopputuotteiden laadun parantumiseen verrattaessa erävalmistukseen.

Jos laadultaan riittämättömiä lääkevalmisteita kuitenkin pääsee jatkuvatoimisen valmistusprosessin toimitusketjussa eteenpäin, on niiden paikantaminen vielä kuitenkin

huomattavasti monimutkaisempaa kuin erävalmistuksessa, jossa valmistetut ja toisistaan selkeästi erotetut lääkevalmiste-erät voidaan paikantaa helpommin (Poehlauer ym. 2012). Yksi jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen haasteista onkin kehittää selkeä ja viranomaisten hyväksymä keino jakaa valmistettava massa eriin riittävän laadunvalvonnan takaamiseksi. Jatkuvatoimisen lääkevalmistuksen erä voi olla mahdollista määrittää esimerkiksi rajaamalla eräksi tietyssä ajanjaksossa valmistetut tuotteet tai erottaa erät valmistetun lopputuotteen tietyn massan mukaan (Allison ym. 2015).

Kokonaisuudessaan jatkuvatoiminen lääkevalmistus on tehokkaampaa ja paremmin hallittavissa kuin erävalmistus (Vanarase ym. 2010). Valmisteiden korkeampi laatu ja tuotantoprosessin parempi joustavuus johtavat myös lääkkeiden varmempaan toimitusketjuun ja saatavuuteen (Lee ym. 2015).

2.2 Jatkuvatoiminen lääkevalmistuslinjasto

Jatkuvatoiminen lääkevalmistuslinjasto voi sisältää lääkevalmisteen kaikki valmistusprosessit aina raaka-aineiden valmistuksesta valmiin lopputuotteen pakkaamiseen (Mascia ym. 2013; Khinast ja Bresciani 2017). Eniten on kuitenkin tutkittu jatkuvatoimista tablettivalmistuslinjastoa, joka yksinkertaisimmillaan koostuu jatkuvatoimisista jauheiden syöttölaitteista, sekoittimesta sekä suorapuristuksella toimivasta tabletointikoneesta (Ervasti ym. 2015). Sellaiseen keskitytään myös tässä työssä.

Tablettimuotoisten lääkevalmisteiden valmistuksessa jauheiden syöttölaitteet ovat jatkuvatoimisen lääkevalmistuslinjaston ensimmäinen osa. Niiden tehtävänä on syöttää materiaalia hallitusti halutulla nopeudella edelleen sekoituslaitteeseen, jossa lääkevalmisteen raaka-aineet sekoittuvat ja sekoittunut massa jatkaa matkaa taas seuraavaan vaiheeseen, usein rakeistettavaksi tai suoraan tabletoitavaksi. Jauheiden syöttäminen ja sekoittaminen ja näiden prosessien tasalaatuisuus ovat jatkuvatoimisen

tabletointilinjaston kriittisimpiä yksikköprosesseja lopputuotteen laadun kannalta (Vanarase ja Muzzio 2011; Simonaho ym. 2016). Syöttölaitteet ovat tärkeässä asemassa heti linjaston alkupäässä, koska niiden suorituskyky, erityisesti syöttönopeuden muutokset, voivat aiheuttaa vaihtelua sekoitettavien raaka-aineiden pitoisuuksissa lopputuotteessa ja näin vaikuttaa tuotteen lopulliseen laatuun (Portillo ym. 2008; Vanarase ja Muzzio 2011; Engisch ja Muzzio 2016). Siksi syöttölaitteiden toiminta tulee optimoida aina jauhekohtaisesti ja niiden toiminnassa on monta huomioitavaa kohtaa suunniteltaessa jatkuvatoimisen linjaston käyttöönottoa. Syöttölaitteille asetettavaa syöttönopeutta suunniteltaessa tulee huomioida jatkoprosessien vaatimukset. Syöttölaitteiden syöttönopeus asetetaan usein linjaston muiden laitteiden, kuten tabletointikoneen, toimintakapasiteetin mukaan (Vanarase ja Muzzio 2011). Syöttölaitteilla saavutettavat syöttönopeudet saattavat kuitenkin olla myös linjaston tuotantonopeutta rajoittava tekijä.

Syöttölaitteet voidaan jakaa materiaalin kuljetustavan perusteella ruuvisyöttölaitteeseen (*screw feeder*), täryttävään syöttölaitteeseen (*vibratory feeder*) sekä sulkusyöttölaitteeseen (*rotating cell feeder*) (Tardos ja Lu 1996; Hopkins 2006). Ruuvisyöttölaitteet voidaan edelleen jaotella niiden toimintatavan perusteella volumetrisiin ja gravimetrisiin syöttölaitteisiin (Hopkins 2006). Jatkuvatoimisessa prosessissa raaka-aineiden suhteellisia osuuksia lopputuotteessa säädellään materiaalien syöttönopeuksilla (kg/h). Siksi syöttönopeutta täytyy pystyä tarkasti säätelemään ja sen tulee pysyä erittäin tasaisena. Gravimetrisen syöttölaite pystyy siihen paremmin kuin volumetrinen syöttölaite. Gravimetristen ruuvisyöttölaitteiden monipuolisuus ja niillä saavutettava syöttönopeuden tarkkuus sekä edellä mainittu mahdollisuus säädellä materiaalien pitoisuuksia lopputuotteessa johtavat niiden yleiseen käyttöön myös lääketeollisuudessa (Bell ym. 2003; Hopkins 2006; Laske ym. 2017).

3 JATKUVATOIMINEN RUUVISYÖTTÖLAITE

3.1 Volumetrinen syöttölaite

Volumetrisen syöttölaitteen toimintaa ohjataan asettamalla syöttölaitteen moottorin toiminnan nopeus vakioksi (Hopkins 2006). Koska moottorin nopeus määrittää myös syöttöruuvien pyörimisnopeuden, pyörivät syöttöruuvit volumetrisessa syöttölaitteessa vakionopeudella. Optimaalisessa tilanteessa, jossa jauhe ei tartu syöttöruuveihin, mahtuu syötettävää jauhetta syöttöruuveihin jokaisen pyörähdyskierroksen aikana vakio-tilavuus, minkä takia syöttölaitteesta valuvan jauheen tilavuus pysyy vakiona tietyn ajanjakson aikana kaavan 1 mukaisesti, jossa V kuvaa syöttölaitteesta valuneen jauheen tilavuutta ajassa t .

$$\Delta V / \Delta t = \text{vakio} \quad (1)$$

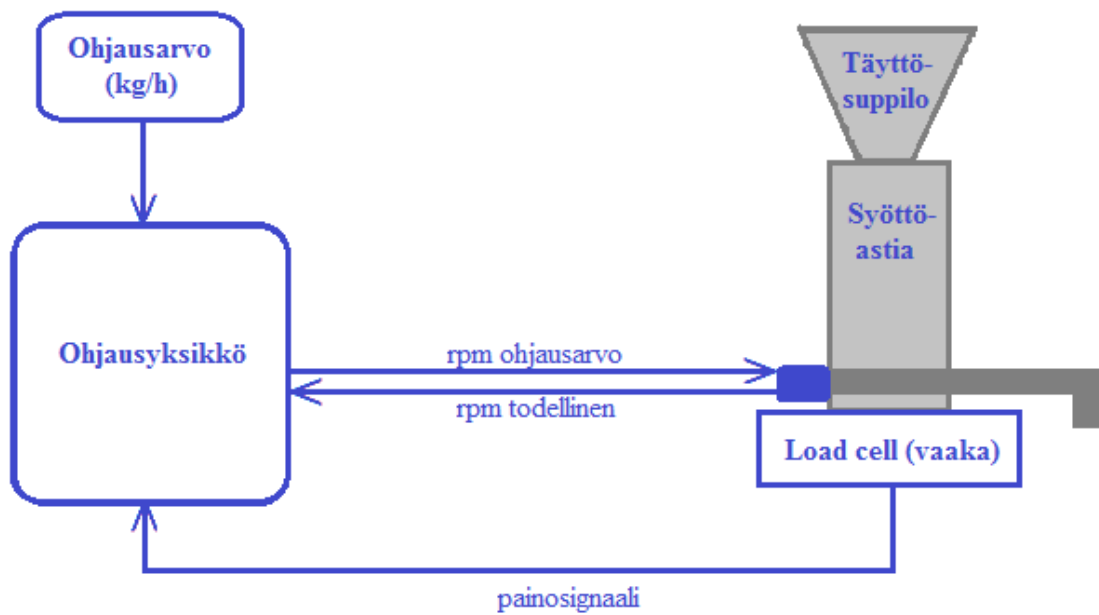
Kun ruuvien pyörimisnopeus ei muutu ja ruuvien syöttämän materiaalin tilavuus aikayksikössä pysyy muuttumattomana, määrittyy syöttölaitteesta syötettävän jauheen massa aikayksikköä kohti ruuvien koon sekä jauheen ominaisuuksien, erityisesti jauheen tiheyden, mukaan (Hopkins 2006). Monet farmaseuttiset jauheet saattavat puristua kokoon ja tiivistyä syöttöastiassa (*hopper*), jolloin jauheen tiheydessä syöttöastian sisällä voi ilmetä vaihtelua. Jauheen tiheyden muutos taas vaikuttaa syötetyn jauheen massan määrään tilavuuden pysyessä vakiona, jolloin syöttönopeus (kg/h) voi vaihdella volumetrisen ajon aikana. Vaihtelua syöttönopeuteen voivat aiheuttaa myös jauheen tarttuminen syöttölaitteen osiin, kuten syöttöastian seinämiin.

3.2 Gravimetrinen syöttölaite

Gravimetrinen syöttölaitteen toimintaperiaate perustuu massan, m , tasaiseen vähenemiseen syöttölaitteesta ajan, t , funktiona (kaava 2) (Hopkins 2006).

$$\Delta m / \Delta t = \text{vakio} \quad (2)$$

Gravimetrinen syöttölaite koostuu volumetrisesta syöttölaitteesta, joka on asennettu massan muutosta mittaavan vaa'an, *load cell*, päälle (Hopkins 2006; Engisch ja Muzzio 2015). Load cell punnitsee syöttöastian, syöttölaitteen muiden osien ja näiden sisältämän jauheen yhteismassan (kuva 2). Massan pienentyessä load cell rekisteröi vähentyneen massan määrän ajan funktiona ja lähettää tämän syöttönopeuden (kg/h) arvon palautesignaalin ohjausyksikölle. Ohjausyksikkö vertaa load cell –vaa'an rekisteröimää syöttönopeutta sille alun perin asetettuun ohjausarvoon ja rekisteröi syöttöruuvien todellista pyörimisnopeutta kierrosnopeusmittarin avulla. Ohjausarvon ja load cell -vaa'alta tulevan palautesignaalin eron perusteella ohjausyksikkö muuttaa tarvittaessa ruuvien pyörimisnopeutta (*round per minute*, rpm), jotta todellinen syöttönopeus vastaa mahdollisimman tarkasti ohjausarvoa. Koska gravimetrisen syöttölaitteen toiminta perustuu massan vähenemisen havainnointiin, kutsutaan niitä myös LIW- eli Loss In Weight -syöttölaitteiksi. Gravimetrisen syöttölaitteen etuja ja käytön haasteita käsitellään tarkemmin kappaleissa 4.3–4.4.



Kuva 2. Gravimetrisen syöttölaitteen tärkeimmät osat ja toimintaperiaate. Load cell punnitsee syöttöastian sisältämän jauheen massan muutosta ajan funktiona ja lähettää tästä kg/h-painosignaalin ohjausyksikölle. Ohjausyksikkö vertaa arvoa ohjausarvoon ja muuttaa tarvittaessa ruuvien pyörimisnopeutta, jotta syöttönopeus pysyisi koko ajan tarkasti halutussa ohjausarvossa.

4 JAUHEIDEN JATKUVATOIMINEN SYÖTTÖ

Jauheeksi luokitellaan erillisistä hiukkaista koostunut kuiva materiaali, jonka hiukkasten koko on korkeintaan 1000 μm . Jauhe koostuu kiinteiden partikkelien lisäksi usein partikkelien välissä ja partikkelien huokosissa olevasta ilmasta sekä mahdollisesti myös nesteestä, esimerkiksi partikkelin pinnalla sijaitsevasta vedestä. Kiinteiden partikkelien ominaisuudet eivät siis vastaa suoraan jauheen ominaisuuksia.

Lääketeollisuudessa jauheiden ominaisuuksia pyritään mittaamaan, jotta niiden käyttäytymistä valmistusprosesseissa voidaan ymmärtää paremmin (Zettler ym. 2016). Jauheiden ominaisuuksien rinnastaminen suoraan jauheen käyttäytymiseen tietyssä prosessissa on kuitenkin haasteellista johtuen käyttäytymiseen vaikuttavien tekijöiden suuresta määrästä. Jauheiden ominaisuuksien lisäksi myös esimerkiksi syöttölaitteen ominaisuudet, kuten erilaiset syöttöruuvit sekä ulkoiset olosuhteet, kuten ilmankosteus ja

lämpötila, vaikuttavat jauheen käyttäytymiseen syöttöprosessissa ja syötön onnistumiseen.

Jauheiden käyttäytymisen jatkuvatoimisissa kaksoisruuvisyöttölaitteissa on todettu korreloivan erityisesti jauheen valumisominaisuuksien kanssa (Wang ym. 2017). Jauheiden valuvuuteen vaikuttavia mitattavia ominaisuuksia ovat esimerkiksi jauhepartikkelien koko ja muoto, jauheen hygroskooppisuus, tiheys ja koheesio. Jauheen valuminen tarkoittaa jauhepatsaan muodonmuutosta siihen kohdistuneen leikkausvoiman takia (Zhou ja Qiu 2010). Jauheen valuminen on riippuvaista erityisesti partikkelien välisistä vuorovaikutuksista, kuten kitkan ja van der Waalsin voimien suuruuksista. Partikkelien väliset vuorovaikutukset riippuvat partikkelien välisestä etäisyydestä ja kontaktin määrästä. Jotta jauhe alkaisi valua, täytyy jauhepatsaaseen kohdistuvan leikkausvoiman olla suurempi kuin partikkelien väliset vuorovaikutukset. Mitä enemmän kontaktia ja vuorovaikutuksia partikkelien välillä siis on, sitä huonommin jauhe usein valuu. Myös ulkoiset voimat, kuten painovoima, saattavat vaikuttaa jauheen valuvuuteen aiheuttamalla esimerkiksi jauheen tiivistymistä ja edelleen lisääntynyttä vuorovaikutusta partikkelien välillä.

4.1 Jauheiden reologiset ominaisuudet

Jauheiden reologisia ominaisuuksia mitataan, jotta jauheen valuvuudesta saadaan lisää tietoa ja sen käyttäytymistä yksikköprosesseissa voidaan ennakoida (Zettler ym. 2016; Wang ym. 2017). Jauheiden valuvuusominaisuuksien tutkimisen helpottamiseksi on kehitetty erilaisia jauhereometrejä, joilla saadaan paljon tietoa jauheen ominaisuuksista melko yksinkertaisilla testeillä. Esimerkiksi FT4-jauhereometri (FT4 Powder Rheometer, Freeman Technology, Tewkesbury, UK) on Freeman Technology –yrityksen laite, jolla on mahdollista määrittää muun muassa jauheen kaatotiheys (*bulk density*), kokoonpuristuminen (*compressibility*), permeabiliteetti (*permeability*), jauhepedin murtamiseen tarvittava voima (*shear strength*) sekä seinäkitka (*wall friction*) (Freeman Technology 2018). Jauheiden valuvuudesta voidaan tehdä päätelmiä lisäksi mm. partikkelikoon, partikkelikokojakauman, partikkelien muodon ja valumiskulman

perusteella. Seuraavaksi esitellään joidenkin jauheen valuvuuteen vaikuttavien ominaisuuksien mittausta.

Jauheiden partikkelikokoa voidaan analysoida esimerkiksi seulomalla, optisella kuva-analyysillä sekä laserdiffraktiomenetelmällä (Iacocca ja German 1997). Laserdiffraktiomenetelmä on näistä käytetyin ja se perustuu lasersäteen taittumiseen eriasteisissa kulmissa erikokoisista partikkeleista. Pienillä partikkeleilla on enemmän pinta-alaa suhteessa niiden kokoon kuin isommilla partikkeleilla, jolloin niillä on myös suurempi mahdollisuus olla kontaktissa ja vuorovaikutuksessa viereisten partikkelien kanssa. Farmaseuttisten jauheiden partikkelikoko on useimmiten pienempi kuin 100 μm eli ne ovat hienojakoisia. Myös jauhepartikkelien muodolla voi olla paljon vaikutusta valuvuuteen ja usein pyöreät partikkelit valuvat paremmin, kuin esimerkiksi neulamaiset (Yu ym. 2011; Horio ym. 2014; Nan ym. 2017).

Partikkelien muotoa tarkastellaan usein hyödyntämällä pyyhkäisyelektronimikroskooppia (*scanning electron microscope*), jolla elektronisuihku ammutaan jauhenäytettä kohti linssien avulla kohdistamalla (Nichols ym. 2011). Siroavat elektronit havaitaan detektoreilla, jotka muodostavat kuvan näytteestä.

Jauheen kykyä sitoa kosteutta ilmasta kutsutaan hygroskooppisuudeksi (Crouter ja Briens 2014). Jos jauhe sitoo itseensä paljon vettä, muodostuu partikkelien välille enemmän vuorovaikutusta partikkelien välisten nestesiltojen seurauksena. Tämä lisää jauheen koheesiota ja huonontaa valuvuutta. Hygroskooppisuutta voidaan mitata esimerkiksi mittaamalla tietty jauhemassa näytteeksi ja asettamalla näyte kuivattavaksi kontrolloidussa vakaassa lämpötilassa (Van Snick ym. 2018). Tutkimalla jauheen massan muutosta vaihtuvissa kosteuspitoisuuksissa, saadaan arvio jauheen kyvystä sitoa kosteutta itseensä.

Jauheen tiheys kuvaa tietyn jauhemassan ja sen tilavuuden suhdetta (Martin ym. 1983). Jauheelle voidaan määrittää kaatotiheys mittaamalla tietyn jauhemassan tilavuus. Tärytiheys tehdään samalla tavalla, mutta ennen tilavuuden mittaamista jauhetta tärytetään. Näitä arvoja vertaillaan usein jauheen valumista kuvaavalla Hausnerin suhteella, joka on tärytiheyden suhde näennäiseen irralliseen tiheyteen.

Jauheen valumiskulma mitataan kaatamalla tietty määrä jauhetta suppilon läpi ja mittaamalla jauheen muodostaman kartion kulman suuruus horisontaalista tasoa vasten (Martin ym. 1983). Mitä pienempi kulma on, sitä paremmin jauhe valuu. Menetelmän etuna on sen helppo toteutus. Kulman suuruuteen vaikuttavat partikkelien pinnan karheus ja muoto, mutta myös näytteenottotapa, kuten laitteisto ja näytteen koko sekä ulkoiset olosuhteet, esimerkiksi kosteuspitoisuus (Martin ym. 1983; Emery ym. 2009; Wang ym. 2010). Siksi valumiskulman vertailu eri tutkimusasetelmien välillä on hankalaa.

Jauheen kokoonpuristuminen kuvaa jauhepatsaan tilavuuden prosentuaalista muutosta puristusvoiman vaikutuksesta (Freeman ja Fu 2008). Usein korkea kokoonpuristumisen arvo on yhteydessä jauheen suurempaan kohesiivisuuteen sekä huonompaan valuvuuteen. Jauheen koheesio aiheutuu samanlaisia partikkeleita toisiaan puoleensavetävistä voimista (Zhou ja Qiu 2010). Jauheen kohesiivisuuden suuruudesta saadaan tietoa myös FT4-reometrin murtokammiotestillä (*shear cell*) (Freeman ja Fu 2008). Murtokammiotesti kuvaa muutenkin monipuolisesti jauheen valumista. Testissä mitataan jauhepedin resistenssiä murtumiselle kohdistettaessa jauhepetiin leikkausvoima. Tämä siis kuvaa jauheen resistenssiä valumiselle. Testin tulosten perusteella voidaan määrittää myös esimerkiksi jauheen vapaa myötölujuus (*unconfined yield strength*, UYS), joka kuvaa energian määrää, joka tarvitaan saamaan paikallaan ollut jauhe valumaan ja, jonka suuruuden perusteella voidaan ennakoida jauheen silloittumista syöttöastiassa. Testituloksista voidaan laskea myös valuvuusvakio (*flow function*, FF), jonka suurempi arvo kuvaa useimmiten paremmin valuvaa jauhetta (Freeman ja Fu 2008; Zhou ja Qiu 2010).

Jauheen permeabiliteetti kuvaa, kuinka hyvin ilma pääsee kulkeutumaan jauhepatsaan läpi (Freeman ja Fu 2008). Jauheen permeabiliteetti on yhteydessä jauheen tiheyteen, kohesiivisuuteen ja jauheen partikkelien ominaisuuksiin. Pienipartikkelisilla, kohesiivisillä jauheilla on usein vähemmän partikkelien välistä tilaa ilman läpikulkeutumiseen. FT4-reometrillä mitattaessa permeabiliteetin suuruutta kuvataan jauhepatsaan paineen muutoksen arvona, kun jauhepatsaaseen kohdistuu ylhäältä päin muuttuva normaalivoima ja alhaalta vakionopeudella puhaltava ilmapirta. Mitä pienempi jauhepatsaassa tapahtuvan paineen putoamisen arvo on, sitä permeatiivisempaa jauhe on eli sitä helpommin ilma pääsee kulkeutumaan jauhepatsaan läpi. Permeabiliteetti auttaa ennakoimaan jauheen mahdollista aeraatioota, joka taas vaikuttaa jauheen fluidisoitumiseen ja valumiseen syöttölaitteesta.

Myös jauheen stabiliteettia, valuvuusenergiaa ja jauheen herkkyyttä reagoida valumisnopeuden muutoksiin voidaan tutkia FT4-jauhereometrillä. Jauheen stabiliteettia kuvaa stabiliteetti-indeksi (*stability index*, SI), joka mitataan seitsemän samanlaisen testin ensimmäisen ja viimeisen testituloksen suhteena. Testissä mitataan energiamäärää, jonka tulisi identtisissä testeissä pysyä muuttumattomana ja näin stabiliteetti-indeksi tulisi olla arvoltaan yksi (Escotet-Espinoza ym. 2018). Jauheen herkkyyttä valumisnopeuden muutoksille kuvataan mittaamalla terän tekemän työn suuruus terän eri pyörimisnopeuksilla (Freeman 2007). Suurempi pyörimisnopeus kuvaa jauheen suurempaa valumisnopeutta. Työn suuruuteen vaikuttavat jauheiden ominaisuuksista erityisesti kohesiivisyys sekä partikkelien muoto, sillä esimerkiksi epäsäännöllisen muotoiset partikkelit saattavat lukkiutua toisiinsa kiinni erityisesti alhaisilla valumisnopeuksilla, joka suurentaa vaadittavan työn määrää. Jos työn energiamäärä pysyy tasaisena kaikissa peräkkäisissä testeissä, riippumatta terän nopeudesta, ei jauhe ole herkkä valumisnopeuden muutoksille. Jauheelle määritettävä perusvaluvuusenergia (*basic flowability energy*, BFE) on työn energiamäärä, jonka FT4-reometrin terä tekee työntäessä jauhetta tieltään pyöriessään jauhepatsaan pinnalta pohjalle asti (Freeman 2007; Freeman ja Fu 2008). Tulos kuvaa valuvuutta vastustavan energian suuruutta. Perusvaluvuusenergian suuruuteen vaikuttaa erityisesti jauheen kokoonpuristuvuus.

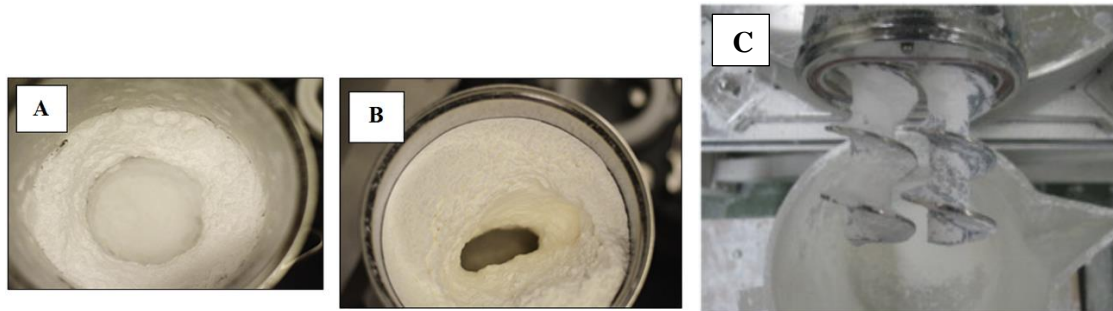
4.2 Jauheiden ominaisuuksien vaikutus jauheen valuvuuteen syöttölaitteesta

Jauheiden ominaisuuksilla on todettu olevan vaikutusta jauheiden valuvuuteen syöttölaitteesta (Vanarase ja Muzzio 2011; Engisch ja Muzzio 2012; Engisch ja Muzzio 2014; Engisch ja Muzzio 2015; Falk ym. 2015; Van Snick ym. 2017; Wang ym. 2017). Erityisesti jauheen valuvuuteen vaikuttavilla ominaisuuksilla, joita ovat esimerkiksi partikkelikoko, kokoonpuristuvuus ja kohesiivisyys, voidaan ennakoida syöttölaitteen asetusten valintaa. Yleisesti materiaalit, joilla on pieni partikkelikoko, matala tiheys, korkea kohesiivisyys, korkea kokoonpuristuvuus sekä pieni valuvuusvakio ovat huonosti valuvia jauheita. Nämä ominaisuudet ennakoivat haasteita materiaalin syötössä.

Falk ym. (2015) tutkivat biomassajauheiden ominaisuuksien vaikutusta valuvuuteen kaksoisruuvisyöttölaitteesta alhaisilla jauheen syöttönopeuksilla. He huomasivat, että materiaalin kaatotiheydellä oli suuri positiivinen korrelaatio syöttönopeuden suuruuteen syötettäessä vakioidulla ruuvinopeudella: suurempi kaatotiheys ennakoi suurempaa saavutettavaa syöttönopeutta. Myös tutkittaessa farmaseuttisia jauheita, samansuuntaisia tuloksia tiheyden ja syöttönopeuden välisestä positiivisesta korrelaatiosta voi olla nähtävissä (Engisch ja Muzzio 2012; Van Snick ym. 2017; Wang ym. 2017).

Jauheilla, joilla on sama tiheys, mutta eri kohesiivisyysaste, voi olla kuitenkin suuriakin eroja syöttönopeudessa vakioruuvinopeudella (Falk ym. 2015; Van Snick ym. 2017; Wang ym. 2017). Monet farmaseuttiset jauheet ovat kohesiivisiä, mikä saattaa aiheuttaa ongelmia jauheiden valumisessa gravimetrisestä ruuvisyöttölaitteesta (Engisch ja Muzzio 2012; Engisch ja Muzzio 2014). Kohesiiviset jauheet saattavat silloittua syöttöaukon yläpuolella (kuva 3A) tai muodostaa onkalorakennelmia (*ratholing*) (kuva 3B), jossa jauhe tarttuu syöttöastian seinämiin muodostaen jauhepatsaan keskelle kapean aukon. Tällöin jauhe ei valu ruuveihin tasaisesti tai mahdollisesti ollenkaan ja syöttönopeuteen aiheutuu enemmän vaihtelua. Kohesiivinen jauhe saattaa myös tarttua ruuvien pintaan niin tiiviisti, että ruuvien täyttymisaste pienenee jauheen syötön edetessä ja syöttönopeus laskee tai loppuu jopa kokonaan (kuva 3C). Yksi keino parantaa kohesiivisen jauheen

syötettävyyttä ja näin saavuttaa tarkempi konsentraatio seoksessa, on sekoittaa se ennen syöttämistä formulaation toiseen, paremmin valuvaan materiaaliin (Vanarase ja Muzzio 2011; Engisch ja Muzzio 2015). Myös kohesiivisten jauhepartikkelien päällystäminen valuvuutta edistävällä liukuaineella, kuten magnesiumstearaatilla, voi joissain tapauksissa toimia keinona parantaa jauheen valuvuutta (Koskela ym. 2018).



Kuva 3. Esimerkkikuva jauheen A) silloittumisesta ja B) ratholing-muodostelmasta syöttöastiassa ja C) kohesiivisen jauheen tarttumista ruuvien pintaan (Engisch ja Muzzio 2012; Escotet-Espinoza ym. 2018).








Jauheen alhaisempi kokoonpuristuvuus tarkoittaa usein jauheen vähäisempää koheesiota ja ennakoi jauheen parempaa valuvuutta (Wang ym. 2017). Korkea kokoonpuristuvuus voi ennakoida syöttönopeuden suurempaa vaihtelua (Falk ym. 2015; Van Snick ym. 2017; Wang ym. 2017). Jauheen suurempi kokoonpuristuvuus on yhteydessä myös erityisesti syöttönopeuden suurempaan laskevaan muutokseen syöttöastian tyhjentäessä vakioruuvinopeudella (Van Snick ym. 2017). Mitä enemmän jauhe puristuu, sitä suurempi tiheysero jauheella on syöttöastian sisällä eri täyttöasteilla. Siksi suurempi syöttönopeuden lasku puristuvilla jauheilla on ennakko-odotusten mukaista. Materiaalin valumiskulman suuruuden on todettu korreloivan positiivisesti syöttönopeuden vaihtelun kanssa syötettäessä vakioruuvinopeudella, koska huonosti valuva aine valuu syöttöruuveihin epätasaisesti vaikuttaen näin myös syöttönopeuden vaihteluun (Falk ym. 2015). Jauheen voimakkaat elektrostaattiset voimat huonontavat jauheen valuvuutta ja aiheuttavat sen tarttumista syöttölaitteen pintoihin, mikä vaikeuttaa jauheen syöttämistä (Engisch ja Muzzio 2014).

Engisch ja Muzzio (2014) tutkivat myös syöttölaitteiden vaikutusta jauheiden ominaisuuksien muutoksiin. He mittasivat jauheiden kokoonpuristuvuuden ja jauhepedin murtamiseen tarvittavan voiman arvot sekä ennen jauheen prosessoimista syöttölaitteessa että jauheen tultua ulos syöttölaitteesta. He totesivat, että jauheen kokoonpuristuvuus saattaa muuttua hieman prosessin aikana, mutta muutos ei ole riippuvainen käytetyistä syöttölaitteasetuksista, kuten ruuveista. Jauhepedin murtamiseen tarvittavan voiman suuruudessa ei huomattu minkäänlaisia muutoksia. Tutkimuksen tulokset siis viittaavat siihen, että syöttölaitteen asetuksia valittaessa jauheen ominaisuuksien mahdollisia muutoksia syötön aikana ei tarvitse huomioida.

4.3 Syöttölaitteen asetusten valinta

Gravimetrisia ruuvisyöttölaitteita on paljon erikokoisia ja varustettuina erilaisilla teknisillä ominaisuuksilla, erityisesti erilaisilla ruuveilla (Bell ym. 2003). Tästä syystä on helppo löytää oikeanlainen syöttölaite prosessikohtaisesti, vastaamaan lääkealan jauheiden laajaan syöttönopeuksien (0,5–100 kg/h) tarpeeseen (Bell ym. 2005; Engisch ja Muzzio 2014). Ruuvisyöttölaitteet toimivat joko yhden tai kahden ruuvin syöttötekniikalla. Taulukossa 1 on esitetty Coperion K-Tron -yrityksen kokoama taulukkokuva ruuvien valinnasta (Coperion GmbH 2018).

Taulukko 1. Ruuvien valitseminen jauheen valuvuuden ja käyttäytymisen mukaan (taulukko itse käännetty lähteestä Coperion GmbH 2018).

RUUVIEN VALINTA-TAULUKKO								
Ominaisuus	Kaksois-koveraruuvit	Kaksois-kairaruuvit	Kaksois-spiraaliruuvit	Tupla-spiraaliruuvi	Spiraaliruuvi	Kairaruuvi	Kairaruuvi	Kairaruuvi paksummalla kiinnitysputkella
erittäin hyvin valuva	1	1	1	1	1	1	1	1
hyvin valuva	1	1	1	1	1	1	1	1
melko hyvin valuva *	1	1	1	1	1	1	1	1
huonosti valuva *	1	1	1	1	1	1	1	1
pölymäinen *	1	1	1	1	1	1	1	1
tahmea *	1	1	1	1	1	1	1	1
paakkuinen *	1	1	1	1	1	1	1	1
rasvainen *	1	1	1	1	1	1	1	1
kostea *	1	1	1	1	1	1	1	1
hygroskooppinen *	1	1	1	1	1	1	1	1
silloittuva *	1	1	1	1	1	1	1	1
onkaloituminen *	1	1	1	1	1	1	1	1
vaihtelevasti valuva	1	1	1	1	1	1	1	1
tiivistyvä*	1	1	1	1	1	1	1	1
fluidisoituva	1	1	1	1	1	1	1	1
plastisoituva*	1	1	1	1	1	1	1	1

1

2

3

4

5

Jauheet

Pelletit

Rakeet

Kuidut

Lastut

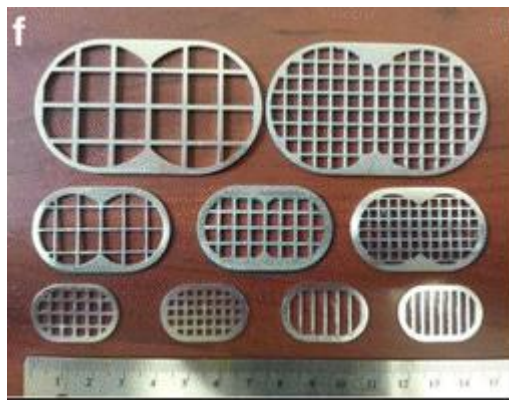
Väritetty kenttä taulukossa tarkoittaa: pääasiassa soveltuva *Vaatii sekoittamista tai valumisen edistämistä

Erilaiset ruuvit pystyvät erilaisen rakenteensa takia kuljettamaan vaihtelevia materiaalilavuuksia syöttölaitteesta yhden pyörähdyksen aikana (Bell ym. 2003). Syöttötilavuus riippuu ruuvin pyörimisnopeudesta, mallista, halkaisijasta ja ruuvin kierteiden tiheydestä sekä lisäksi materiaalin ominaisuuksista ja kyvystä täyttää ruuvi. Ruuvien kierteiden täyttyminen saattaa vähentyä erityisesti korkeilla ruuvien pyörimisnopeuksilla, koska tällöin jauhe ei välttämättä ehdi valua syöttöastiasta riittävän nopeasti ruuvien kierteisiin. Tämä voi johtaa epälineaarisuuteen ruuvinopeuden ja syöttönopeuden noustessa.

Ruuvien valinnalla voidaan vaikuttaa paljonkin syöttölaitteen suorituskykyyn sekä jauheen syöttönopeuden tarkkuuteen (Wang ym. 2017). Ruuvien valinta perustuu materiaalin ominaisuuksiin ja haluttuun syöttönopeuteen (Engisch ja Muzzio 2014; Wang ym. 2017). Kohesiivisten jauheiden syöttöön sopii usein paremmin koverat (*concave*

screws, CS), itsestään puhdistuvat ruuvit, jolloin jauhe ei pääse pakkautumaan suuremmiksi kerroksiksi ruuvien pinnalle (Engisch ja Muzzio 2012; Engisch ja Muzzio 2014). Erittäin haastavilla jauheilla koveratkaan ruuvit eivät välttämättä riitä estämään jauheen pakkautumista niihin (Cartwright ym. 2013). Cartwright ym. totesivat tutkimuksessaan, että jauheen, jonka tiheys oli vain 0,14 g/ml, syöttö epäonnistui sekä koverilla että kairoilla (*auger screws*, AS) kaksoisruuveilla. Ainoastaan kaksoisspiraaliruuvit, joissa oli keskiö, onnistuivat syöttämään jauhetta ulos syöttölaitteesta, mutta tällöinkin syötössä oli haasteita, kuten liian alhainen syöttönopeus ja jauheen silloittuminen. Tyydyttävää, vaikkakin hidasta syöttötulosta saatiin ainoastaan vaihtamalla kaksoisruuvisyöttölaite yhden spiraaliruuvin laitteeseen. Yleisesti kairaruuvit ja spiraaliruuvit sopivat koveraruuveja paremmin muiden kuin jauheiden syöttämiseen (taulukko 1).

Hyvin valuva jauhe saattaa valua liiankin hyvin syöttöruuveista (Engisch ja Muzzio 2014). Käytettäessä kairaruuveja, joissa ruuvien kierteiden väli on suuri (*coarse auger screws*, CAS), voi hyvin valuva jauhe valua ruuveista pulsseina leveiden kierteiden takia ja aiheuttaa syöttönopeuden epätasaisuutta. Siksi koverat ruuvit saattavat johtaa tasaisempaan lopputulokseen. Apuna voi käyttää myös poistoaukon seulaa, jolla voidaan rajoittaa jauheen liian nopeaa valumista ruuvien läpi (kuva 4). Näin ruuvit täyttyvät tehokkaammin ja syöttönopeus pysyy tasaisempaan. Paremmiin valuvilla jauheilla poistoaukkoseula ei kuitenkaan välttämättä paranna jauheen valuvuuden tasaisuutta, toisin kuin kohesiivisillä jauheilla (Engisch ja Muzzio 2012).



Kuva 4. Syöttölaitteeseen asennettavia poistoaukkoseuloja (Engisch ja Muzzio 2014).

Erilaisilla ruuveilla voidaan saavuttaa erilaisia syöttönopeuksia. Erityisesti kairaruuveilla on useimmiten suurempi vetävyys eli niiden mahdollinen maksimaalinen syöttönopeus on usein hieman suurempi kuin koverilla ruuveilla. Syöttönopeudella on usein myös vaikutusta syöttönopeuden tarkkuuteen, mutta vaikutus voi vaihdella erilaisten ruuvien välillä (Kehlenbeck ja Sommer 2003; Vanarase ja Muzzio 2011; Van Snick ym. 2017; Wang ym. 2017). Esimerkiksi Wang ym. (2017) huomasivat tutkimuksessaan, että syötettäessä hienojakoista alumiinijauhetta nopeudella 4,3 kg/h kolmella eri ruuviparilla, tiheäkierteisillä koverilla (*fine concave screws*, FCS), harvakierteisillä koverilla (*coarse concave screws*, CCS) ja tiheäkierteisillä kairaruuveilla (*fine auger screws*, FAS), oli kaikkien ruuvien tarkkuus lähes sama. Nostettaessa syöttönopeus arvoon 6,8 kg/h, oli syöttönopeuden suhteellinen keskihajonta FCS-ruuveilla noin kolmekertaa suurempi kuin CCS- ja FAS-ruuveilla. Paremmin valuvilla jauheilla, kuten laktoosilla, ruuvien valinnalla ei ollut yhtä suurta merkitystä syöttönopeuden tarkkuuteen kuin huonommin valuvilla jauheilla, vaan tarkkuus pysyi lähes samana ruuveista riippumatta.

Ruuvien valinnan lisäksi syöttöastian täyttöstrategialla voi olla vaikutusta gravimetrisen syötön tarkkuuteen ja onnistumiseen (Engisch ja Muzzio 2015; Van Snick ym. 2017; Escotet-Espinoza ym. 2018). Täyttöstrategia määräytyy paljolti jauheen ominaisuuksien mukaan. Syy täytön aiheuttamiin haasteisiin on se, että täytön aikainen suuri massan muutos sekoittaisi gravimetrisen syöttölaitteen massan vähenemiseen perustuvan syöttönopeuden kontrollointijärjestelmän (Engisch ja Muzzio 2015). Siksi syöttölaite toimii volumetrisesti täytön aikana. Kun syöttöastiaa täytetään, saattaa astian alaosassa oleva materiaali pakkautua erittäin tiheäksi, jolloin tiheämpää materiaalia valuu syöttöruuveihin. Koska ruuvien pyörimisnopeus on volumetrisessä käytössä vakio, nousee syöttönopeus helposti liian suureksi. Tärkeimpiä keinoja välttää ja vähentää täyttövaiheen aiheuttamaa syöttönopeuden vaihtelua ovat syöttöastian täyttöasteen säätely, seulan käyttäminen jauheen poistoaukolla sekä hitaampi syöttöastian täyttäminen.

Esimerkiksi Engisch ja Muzzio (2015) tutkivat tarkemmin erilaisia täyttöstrategioita vähentääkseen täyttövaiheen aiheuttamia häiriöitä gravimetrisen ruuvisyöttölaitteen

tarkkuuteen. He käyttivät tutkimuksessaan kolmea erilaista syöttölaitetta: Gericke GAC232, K-Tron KT35 ja K-Tron KT20. Suurimmalla yhden ruuvin Gericke GAC232-syöttölaitteella, jossa oli automaattinen syöttöastian täyttö, he syöttivät sinkkioksidia nopeudella 840 kg/h. Tässä tutkimusasetelmassa he vaihtelivat syöttöastian täyttöväliä väleillä 20–80 %, 40–80 % ja 60–80 % tutkiakseen täyttövälin vaikutusta syöttönopeuden vaihteluun. Pienimmällä K-Tron KT20 kaksoisruuvisyöttölaitteella he syöttivät sumukuivattua laktoosia nopeudella 20 kg/h. Tällä laitteella testattiin kahden erilaisen automaattisen täyttötavan eroja: vakuumitäyttö tai täyttäminen syöttämällä jauhetta toisella syöttölaitteella. K-Tron KT35 kaksoisruuvisyöttölaitteella he tutkivat sekä manuaalisen täytön nopeuden, täyttövälin sekä poistoaukkoseulan vaikutusta täytön aiheuttamiin syöttönopeuden vaihteluihin kahdella eri jauheella, sinkkioksidilla ja parasetamolilla ja silikan seoksella. He määrittivät syöttönopeuden muutoksia täytön aikana kolmella eri tavalla; vertaamalla täyttövaiheen suurinta syöttönopeutta tasaiseen syöttönopeuteen, määrittämällä ajan, jonka syöttönopeus oli asetettujen rajojen ulkopuolella sekä määrittämällä liian suuresta syöttönopeudesta johtuvan syötetyn jauheen massan. Tutkijat huomasivat, että kaikilla edellä mainitulla kolmella tavalla määritettynä, syöttönopeus muuttui eniten täyttövälillä 20–80 % syöttölaitteesta ja materiaalista riippumatta. Verrattaessa syöttönopeuden muutosta täyttöväleillä 20–80 % ja 40–80 % oli ero paljon suurempi eri laitteilla ja materiaaleilla kuin verrattaessa muutosta täyttöväleillä 40–80 % ja 60–80 %. Täyttöväli 60–80 % toimi kaikilla materiaaleilla ja syöttölaitteilla parhaiten. Materiaalien välillä oli kuitenkin eroja siinä, kuinka herkkää niiden syöttäminen oli täyttövaiheen aiheuttamille muutoksille. Täytön aiheuttamia häiriöitä he saivat pienennettyä myös hidastamalla täyttövaihetta, jolloin jauhe valui syöttöastiaan tasaisemmin eikä aiheuttanut niin suurta tiivistymistä syöttöastian pohjalla olevalle jauheelle.

Erityisesti huonommin valuvat jauheet, joita yhdistävät pienempi partikkelikoko, pienempi tiheys, suurempi kohesiivisyys sekä suurempi puristuvuus, tarttuvat helposti täytösupplon reunoihin, jolloin vähemmän jauhetta tippuu syöttöastiaan ja täyttömäärä saattaa pienentyä ensimmäisen täytön jälkeen (Escotet-Espinoza ym. 2018). Tällöin saattaa olla tarpeellista tärisyttää täytösuppiloa, esimerkiksi pehmeästi koputtamalla kumipäällysteisellä vasaralla, jotta haluttu massa tippuu aina syöttöastiaan asti. Van Snick

ym. (2017) päättelivät tietyille jauheelle sopivat täyttövälit volumetrisen syötön syöttönopeuden tasaisuudella, kun syöttöastia tyhjennettiin täydestä tyhjäksi vakioruuvinopeudella. Parhaiten valuvilla jauheilla, joita yhdistivät mm. suuri partikkelikoko, pieni puristuvuus sekä korkea valuvuusvakio, toimi laajin täyttöväli, jopa 20–100 %. Huonommin valuvilla jauheilla syöttöastia täytettiin vain välillä 60–100 %. Tutkimuksessa ei kuitenkaan verrattu erisuuruisten täyttövälien vaikutusta syöttönopeuden tarkkuuteen.

Joissain syöttölaitteissa on käytössä myös täytön aikainen ruuvinopeuden ohjausjärjestelmä, jolloin syöttölaite ”muistaa” edellisten täyttöjen perusteella tietyn materiaalin tiheyden muutokset täytön aikana ja sen jälkeen (Bell ym. 2003). Näin syöttölaite osaa säädellä ruuvinopeutta myös täytön aikana, vaikka tavallisesti volumetrisen käyttötavan aikana ruuvinopeus pysyisi vakiona.

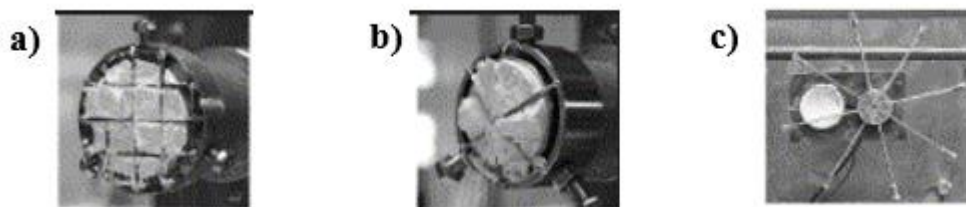
4.4 Syöttölaitteen suorituskyky

Gravimetristen ruuvisyöttölaitteiden suorituskyky on erittäin hyvä muunlaisiin syöttölaitteisiin verrattuna, koska sillä on mahdollista saavuttaa jopa 0,2 prosentin syöttönopeuden tasaisuuden tarkkuus pitkäaikaisessa materiaalin syötössä, mikä on erittäin tärkeää lopputuotteen laadun kannalta (Bell ym. 2003; Hopkins 2006). Jotkut gravimetriset syöttölaitteet on myös varustettu mahdollisuudella tallentaa materiaalien ominaisuuksia ja käytettyjä asetusparametreja (Hopkins 2006). Näin samalla syöttölaitteella voidaan helposti vaihdella eri materiaalien syötön välillä, kun aina ei tarvitse määrittää uudestaan lähtötilannetta. Gravimetriset syöttölaitteet ovat kuitenkin erittäin herkkiä havaitsemaan häiriötekijöitä, mikä voi vaikuttaa syöttönopeuden tarkkuuteen (Hopkins 2006). Erityisesti tärinä syöttölaitteen ympäristössä voi huonontaa syöttölaitteen tarkkuutta, minkä takia ylimääräistä liikehdintää laitteen ympäristössä ja kosketusta laitteeseen tulisi välttää laitteen ollessa käynnissä. Vaikka monissa gravimetrisissa syöttölaitteissa on erilaisia digitaalisia suodattimia poistamaan pienimpien syöttämiseen vaikuttavien häiriösignaalien vaikutukset, saattavat gravimetriset syöttölaitteet reagoida ulkopuolisiin häiriötekijöihin joskus liiankin

herkästi. Laite tulee tuntea hyvin, jotta kaikki asetukset, esimerkiksi suodatinten herkkyys, voidaan optimoida käyttöympäristö huomioiden. Myös syöttöastian täyttö ja jauheen haastavat valumisominaisuudet voivat aiheuttaa syöttönopeuden epätarkkuutta, kuten aiemmissa kappaleissa kerrottiin.

4.4.1 Suorituskyvyn parantaminen

Ruuvisyöttölaitteiden suorituskykyä ja erilaisten jauheiden syöttöä on pyritty parantamaan monilla eri keinoilla. Syötön tarkkuutta on pystytty parantamaan erilaisilla syöttölaitteen poistoputken (*dosing tube*) suulle liitettävillä lisäosilla (kuva 5) (Kehlenbeck ja Sommer 2003). Näistä erityisesti pyörivä, tähdenmuotoinen lisäosa (kuva 5c) hajottaa hyvin ruuveista poistoputkeen valuvaa jauhemassaa ja sen todettiin pienentävän syöttönopeuden keskihajontaa. Myös liittämällä tärytin volumetriseen ruuvisyöttölaitteen syöttöastiaan syöttönopeutta ja sen tarkkuutta on pystytty nostamaan (Tardos ja Lu 1996). Tärytin ei kuitenkaan parantanut kohesiivisten, pienemmän partikkelikoon jauheiden valumista ruuvisyöttölaitteesta.



Kuva 5. Poistoputken lisäosia, joilla on pyritty edistämään syöttönopeuden tasaisuutta. Kuvissa a) ristikko- b) tähti- ja c) pyörivä tähtilisäosa (Kehlenbeck ja Sommer 2003).

Myös syöttölaitteiden erilaisilla hallinta- ja ohjausmenetelmillä voidaan vaikuttaa niiden suorituskykyyn (Singh ym. 2014; Hanson 2018). Esimerkiksi yhdistämällä syöttölaitteiden suhdeohjaus yksittäisten syöttölaitteiden erikseen ohjaamiseen, voidaan saavuttaa tarkempi materiaalien konsentraatioiden suhde seoksessa kuin pelkällä erikseen ohjaamisella. Suhdeohjaus tarkoittaa syöttölaitteiden yhteisohjausta, jotta koko syötön yksikköprosessi toimii halutulla tavalla. Yksi syöttölaitteista valikoituu päälaitteeksi,

jonka muuttuvan syöttönopeuden mukaan myös muiden syöttölaitteiden syöttönopeudet muuttuvat samassa suhteessa.

Jatkuvatoimisella lääkevalmistuslinjastolla syöttölaitteiden perässä olevan sekoittimen aksiaalisella jauheiden sekoittamisella on myös suuri merkitys jauheiden syöttönopeuksien epätarkkuuksien tasaamisessa (Gao ym. 2011; Vanarase ja Muzzio 2011; Engisch ja Muzzio 2016). Syötettäessä useampaa materiaalia sekoittimeen eri syöttölaitteista, saattavat syöttönopeuksien vaihtelut altistaa seoksen materiaalien pitoisuuksien epätasaisuudelle. Sekoitin pystyy usein tasaamaan näitä eroja. Erityisesti jauheseoksen pidempi viipymäaikajakauma (*residence time distribution*, RDT) sekoittimessa parantaa sekoittimen kykyä tasoittaa syöttölaitteelta vaihtelua.

Engisch ja Muzzio (2012 ja 2014) ovat tutkineet kaksoisruuvisyöttölaitteiden suorituskyvyn optimointia kahdella erilaisella tutkimusasetelmalla. Engisch ja Muzzio (2012) kehittivät tutkimuksessaan menetelmän kaksoisruuvisyöttölaitteen suorituskyvyn optimoimiseksi erilaisille parametriyhdistelmille muuttamalla tutkittavaa jauhetta, syöttöruuveja, poistoaukon seulaa sekä syöttönopeutta. Optimointimenetelmä koostui sekä volumetrisesta että gravimetrisestä jauheen syötöstä tarkkuusvaa'alle, tulosten suodatusmenetelmän kehittämisestä sekä tulosten analysoinnista hyödyntämällä syöttönopeuden keskiarvoa, keskihajontaa ja suhteellista keskihajontaa, Fourier-muunnosta sekä ANOVA-analyysia. Volumetrisen syötön tarkoituksena oli tutkia eri parametriyhdistelmillä saavutettavaa syöttönopeuden kapasiteettia sekä ruuvien täyttymisen lineaarisuutta eri moottori- ja ruuvinopeuksilla. Sen perusteella he saattoivat jättää myös joitain asetusyhdistelmiä pois gravimetrisistä tutkimuksista huomatessaan yhdistelmän toimimattomuuden, esimerkiksi moottorin ylikuormittuessa tietyillä jauhe-ruuvi-seula –yhdistelmillä. Syötettäessä jauheita gravimetrisesti pystyttiin tutkimaan syötettävyyden tasaisuutta määrittämällä syötön keskiarvo, keskihajonta ja suhteellinen keskihajonta (*relative standard deviation*, RSD). Erityisesti vertaamalla samalla jauheella, mutta eri asetuksilla tehtyjen syöttötestien tulosten suhteellista keskihajontaa, pystytään määrittämään paras asetusyhdistelmä halutulle syöttönopeudelle valitsemalla yhdistelmä, jolla on pienin RSD-arvo. Datan suodatusmenetelmäksi Engisch ja Muzzio

ehdottivat selvien häiriöiden, kuten täytön aiheuttaman syöttönopeuden vaihtelun keston sekä häiriötä edeltävien ja seuraavien kolmen sekunnin poistamista datasta. Sen lisäksi datan suodatuksen iterointi kolmen keskihajonnan suuruisilla rajoilla auttoi saamaan tasaisemmat arvot datan keskiarvolle ja keskihajonnalle, jotta häiriöt eivät pääsisi vaikuttamaan tuloksiin. ANOVA-analyysia he hyödynsivät määrittäessään eri asetusyhdistelmien tärkeimmät suorituskykyyn vaikuttavat muuttujat, jotka voivat vaihdella jauheiden ominaisuuksista riippuen.

Toinen lähestymistapa syöttölaitteen suorituskyvyn optimointiin on valmiin formulaation näkökulmasta. Engisch ja Muzzio (2014) optimoivat tutkimuksessaan syöttöasetukset tietyn formulaation eri materiaaleille. Erona edellä selostettuun tutkimukseen, tässä tutkimuksessa tutkitut syöttönopeudet määrittyivät sekä koko jatkuvatoimisen linjaston kokonaissyöttönopeuden että lopullisen formulaation konsentraatioiden perusteella. Tutkijoilla oli käytössään kolme erilaista syöttölaitetta yhden sijaan, jolloin mahdollisia asetusyhdistelmiä on enemmän ja todennäköisyys löytää syöttönopeuden vaihtelun kannalta tarkempi asetusyhdistelmä tietylle jauheelle on suurempi. Engisch ja Muzzio nostivat tutkimuksessaan esiin myös syöttönopeusdatan näytteistysvälin pituuden tärkeyden. Jos käytetty näytteistysväli olisi liian pitkä, saattaisi se tasoittaa tuloksia liiaksi, eikä todellista vaihtelua nähdä lopullisissa tuloksissa. Tämä voisi antaa liian optimaalisen kuvan valittujen syöttöasetusten toimivuudesta ja johtaa formulaation laatuongelmiin myöhemmässä vaiheessa. Näytteistysvälin tulisi olla myös sama vertailtavissa testiasetelmissa tulosten oikeellisuuden varmistamiseksi. Näytteistysvälin merkityksestä samankaltaisia tuloksia ovat saaneet myös Kehlenbeck ja Sommer (2003).

4.4.2 Suorituskyvyn ennustaminen

Kaksoisruuvisyöttölaitteen suorituskykyä on pyritty mallintamaan monissa tutkimuksissa (Jia ym. 2009; Fernandez ym. 2011; Hou ym. 2014; Wang ym. 2017). Erilaisia mallinnusmenetelmiä on pyritty hyödyntämään ja kehittämään syöttölaitteen suorituskyvyn ennakoimiseksi. Erityisesti DEM- eli diskreettielementtimenetelmää on hyödynnetty gravimetristen syöttölaitteiden toiminnan ja suorituskyvyn mallinnuksessa

(Fernandez ym. 2011; Hou ym. 2014; Ierapetrinou ym. 2016). Esimerkiksi Hou ym. (2014) rakensivat toimivan DEM-mallin kohesiivisten jauheiden valumisen ennustamiseksi ruuvisyöttölaitteesta. Jia ym. taas (2009) tutkivat interpoloiiviin regressioanalyysihin perustuvien Kriging- ja vastepinta-metamallinnusmenetelmien toimivuutta ennustettaessa jauheen syöttönopeuden vaihtelevuutta ja päätyivät siihen, että molempia voisi käyttää. Kriging-mallinnuksen todettiin kuitenkin olevan toimivampi menetelmä. Myös monimuuttuja-analyysijä on hyödynnetty syöttölaitteiden suorituskyvyn tutkimisessa (Wang ym. 2017; Stauffer ym. 2019; Van Snick ym. 2019). Esimerkiksi Wang ym. (2017) kehittivät lupaavan PLS (*Partial Least Squares Regression*) -mallin, jolla jauheen ominaisuuksien tutkimisen jälkeen voidaan ennakoida jauheelle parhaiten sopivat ruuvit.

5 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Jauheen syöttönopeuden pysyminen tasaisena on kriittistä jatkuvatoimisen lääkevalmistusprosessin kannalta. Kirjallisuuden perusteella syöttönopeuden tasaisuuteen vaikuttavat niin syötettävän materiaalin ja syöttölaitteen ominaisuudet kuin ympäröivät olosuhteetkin, joten syötön tarkkuuden varmistamiseksi tulee huomioida monia asioita. Syötettävän jauheen käyttäytyminen erilaisilla syöttölaitteasetuksilla tulee tuntea, jotta sen syötön tarkkuus voidaan optimoida. Tätä varten olisi hyvä myös tietää, millä jauheen ominaisuuksilla on suurin vaikutus sen käyttäytymiseen syöttöprosessissa. Vaikka erilaisten jauheiden syötettävyyttä ja materiaaliominaisuuksien vaikutuksia syötettävyyteen on jonkin verran tutkittu, ei nykyisen tutkimustiedon valossa ole kuitenkaan selvää, millä ominaisuuksilla on suurin vaikutus jauheen valuvuuteen ja syötön onnistumiseen.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää ominaisuuksiltaan erilaisten jauheiden syötettävyyttä erilaisilla syöttölaitteasetuksilla, jauheiden syötettävyyden erojen ja samankaltaisuuksien taustalla olevat prosessiparametrit sekä erityisesti jauheiden

ominaisuuksien vaikutusta jauheen valumiseen syöttölaitteesta. Jos erilaisten materiaaliominaisuuksien vaikutus tarkan syötön onnistumiseen tunnettaisiin, voisi jauheen syötön tarkkuuden kannalta optimaalisimpien syöttölaitteasetusten ennustaminen erilaisille jauheille ainoastaan jauheiden ominaisuuksien perusteella olla mahdollista. Jos myös tiedettäisiin, mitkä ominaisuudet vaikuttavat jauheiden valumiseen syöttölaitteesta eniten ja miten, voisi optimaalisten syöttölaitteasetusten ennustaminen vain muutamien mittausten perusteella olla mahdollista. Näin voitaisiin säästää paljon aikaa, sillä uusien materiaalien toimivaa syöttöä varten riittäisi vain tiettyjen ominaisuuksien tutkiminen, eikä jauheen syötön optimoinnin tarvitsisi perustua yrityksen ja erehdyksen tekniikkaan. Tämä voisi olla myös erityisen hyödyllistä täysin uusien tai erityisen kalliiden materiaalien kohdalla, joita ei ole helposti saatavilla. Tällöin niiden valumiseen vaikuttavia ominaisuuksia voitaisiin verrata erilaisten jauheiden ominaisuuksiin ja tutkimalla ominaisuuksiltaan samankaltaisen jauheen syötettävyyttä, voitaisiin myös huonosti saatavan materiaalin syötettävyyttä ennakoida ja materiaalia säästää. Materiaalin syöttämisen optimoinniksi riittäisi siis, että vain eniten syötettävyyteen vaikuttavat materiaaliominaisuudet mitattaisiin.

Tutkimuksen päätavoitteena oli siis rakentaa malli, jota hyödyntämällä jauheen optimaaliset syöttölaitteasetukset voitaisiin ennustaa jauheen ominaisuuksiin perustuen. Sen lisäksi tutkimuksen perusteella haluttiin luoda myös selkeä ja systemaattinen toimintatapa, jota käytettäisiin tulevaisuudessa, kun uuden jauheen valumista syöttölaitteesta alettaisiin tutkia. Näin tutkittaisiin vain tarvittavat, selkeästi määritellyt jauheominaisuudet ja syöttölaitteasetusten vaikutus jauheen valumisen optimoimiseksi. Tässä tutkimuksessa tutkittiin esimerkiksi yksittäisen jauheen valumista monilla eri tavoilla, muun muassa monilla eri ruuvinopeuksilla volumetrisesti arvioitaessa jauheen syöttönopeuskapasiteettia, jotta jauheiden valuvuutta syöttölaitteesta ymmärrettäisiin mahdollisimman monipuolisesti. Tulevaisuudessa ajan säästämiseksi olisi kuitenkin parempi, jos tiedettäisiin, että esimerkiksi vain yksi ajallisesti lyhyt jauheen testisyöttö riittäisi kuvaamaan jauheen valuvuutta kyseisillä asetuksilla.

Pääolettamuksena kirjallisuuden perusteella oli, että ominaisuuksiltaan samankaltaiset jauheet käyttäytyvät samankaltaisesti syöttölaitetutkimuksissa ja käyttäytymistä voisi olla mahdollista mallintaa regressioanalyysin perusteella. Jauheiden valuvuuteen syöttölaitteesta vaikuttavat kirjallisuuden perusteella jauheiden ominaisuuksista esimerkiksi jauheen tiheys, partikkelikoko, kokoonpuristuvuus ja koheisiivisuus. Myös laiteasetuksilla, kuten erityisesti ruuvien valinnalla ja syöttönopeudella, voidaan vaikuttaa paljonkin jauheen syöttönopeuden tarkkuuteen.

Tämä tutkimus koostui materiaalien samankaltaisuuden tutkimisesta materiaalikirjaston avulla, minkä perusteella valittiin kolme materiaaliparia syöttölaitetutkimuksia varten. Tutkittavien jauheiden syötön tarkkuus pyrittiin optimoimaan laiteasetuksia muuttamalla sekä volumetrinen että gravimetrinen syöttölaitetutkimusten avulla ja jauheiden syötettävyyttä vertailtiin keskenään. Lopuksi tutkittiin jauheiden ominaisuuksien vaikutuksia niiden syötettävyyteen ja yritettiin rakentaa ennustava malli ominaisuuksien ja syötettävyyden välille.

6 MATERIAALIT JA MENETELMÄT

6.1 Materiaalit

Syöttölaitetutkimuksiin valittavien materiaalien valintaan vaikutti erityisesti niiden käytön yleisyys farmaseuttisissa valmisteissa sekä saatavuus. Valittujen materiaalien haluttiin edustavan mahdollisimman kattavasti koko materiaalikirjastoa, mutta niin, että niille löytyy kuitenkin melko samankaltainen pari syöttötutkimusten tulosten vertailua varten.

Valitut materiaalit on lueteltu taulukossa 2. Ne sisälsivät kaksi vaikuttavaa ainetta, parasetamolin ja ibuprofeenin. Lisäksi mukaan valittiin kaksi laktoosivalmistetta,

Tablettose 80 (Meggle Pharma, Wasserburg, Saksa) ja Pharmatose 80 M (DFE Pharma, Goch, Saksa) sekä mikrokiteinen selluloosa Avicel PH-102 (DuPont, Wilmington, Delaware, Yhdysvallat) ja mannitoli Pearlitol 300 DC (Roquette, Lestrem, Ranska). Kaikissa jauheensyöttötutkimuksissa käytettiin uutta materiaalia, sillä materiaalin valuvuus saattaa muuttua sen mennessä syöttölaitteen läpi (Ganesh ym. 2017).

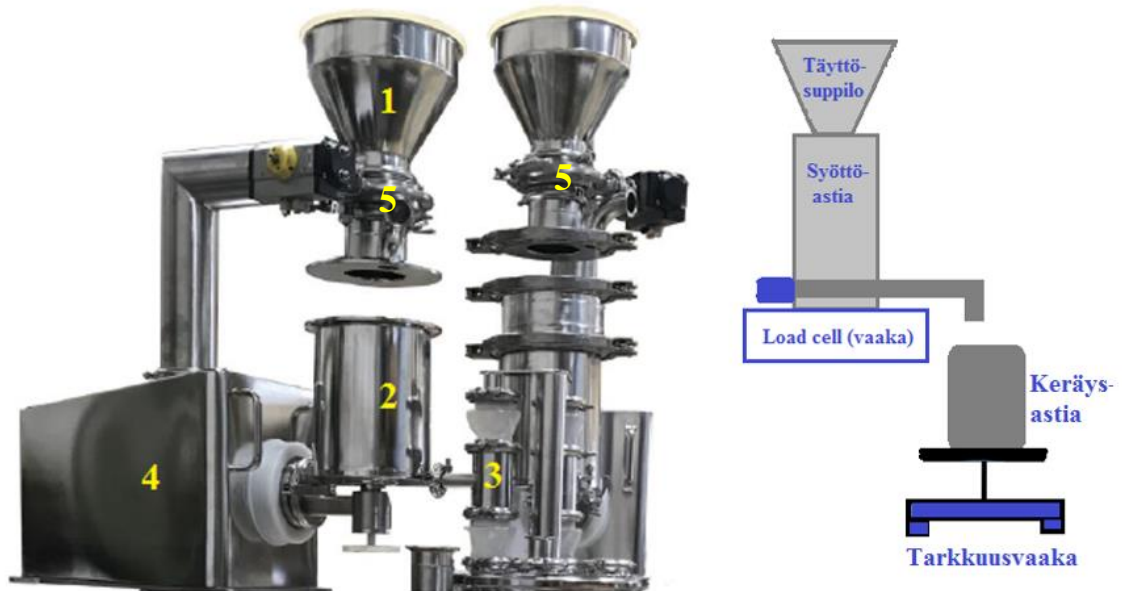
Taulukko 2. Syöttölaitetutkimuksiin valitut materiaalit.

Materiaalin nimi	Materiaalin koostumus	Materiaalin toimittaja	Käyttökohde
Parasetamoli	parasetamoli	–	vaikuttava aine
Ibuprofeeni	ibuprofeeni	–	vaikuttava aine
Tablettose 80	laktoosi	Meggle Pharma, Wasserburg, Saksa	täyteaine
Pharmatose 80 M	laktoosi	DFE Pharma, Goch, Saksa	täyteaine
Avicel PH-102	mikrokiteinen selluloosa	DuPont, Wilmington, Delaware, USA	täyteaine
Pearlitol 300 DC	mannitoli	Roquette, Lestrem, Ranska	suorapuristuksen täyteaine

6.2 Laitteet





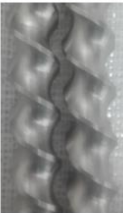
Syöttölaitetutkimuksen laitteisto koostui kahdesta gravimetrisestä kaksoisruuvisyöttölaitteesta (GZD 100 ja GZD 200, Gericke AG, Regensburg, Sveitsi). Molemmat syöttölaitteet koostuivat kasattuina syöttöastian täyttösuppilosta, syöttöastiasta, ruuviparista, syöttöastian pohjalla olevasta pohjasekoittajasta sekä jauheen poistoputkesta, kuten kuvassa 6 ja taulukossa 3 on havainnollistettu. Syöttölaitteet ovat rakenteeltaan ja toiminnaltaan samanlaisia, mutta laiteosat ovat hieman erikokoisia. Molemmilla syöttölaitteilla täyttösuppilon tilavuus on vakio. Syöttölaitteella 1 on 10 litran syöttöastia ja kaksi mahdollista ruuviparia: tiheä- ja harvakierteiset koveraruuvit (*fine concave screws, FCS* ja *coarse concave screws, CCS*). Syöttölaitteen 2 syöttöastia on 7,5 litran kokoinen ja sille on valittavissa kolme erilaista ruuviparia: tiheä- ja harvakierteiset koveraruuvit sekä tiheät kairaruuvit (*fine auger screws, FAS*). Ruuviparit ovat kuvattuina taulukossa 3. Syöttölaitteen 1 ruuviparien enimmäispyörimisnopeus on

548 rpm ja 2 syöttölaitteella 704 rpm. Syöttölaitteet voidaan kytkeä jatkuvatoimiseen sekoituslaitteeseen ja nämä yhdessä muodostavat jatkuvatoimisen syöttö- ja sekoituslinjaston.



Kuva 6. Kuvassa on vasemmalla esitetty tutkimuksessa käytetyt kaksi syöttölaitetta ja oikealla tutkimusasetelma, jossa jauheita syötettiin syöttölaitteesta tarkkuusvaa'an päälle keräysastiaan. Numeroidut laiteosat: 1=täyttösuppilo, 2=syöttöastia, 3=jauheen poistoputki, 4=moottori ja load cell, 5=täytön aikana avautuva venttiili.

Taulukko 3. Syöttölaitteiden asetukset ja valittavissa olevat ruuviparit (FCS- ja CCS-ruuvien kuvat Engisch ja Muzzio 2014). FCS=fine concave screw, CCS=coarse concave screw, FAS=fine auger screw.

Syöttölaitteiden asetukset					
	Syöttölaite 1		Syöttölaite 2		
Syöttölaitteen nimi	GZD 100		GZD 200		
Syöttöastian tilavuus	10 l		7,5 l		
Valittavissa olevat ruuvityypit	FCS	CCS	FAS	FCS	CCS
Kuva ruuviparista					
Ruuvien halkaisija	22 mm		11 mm		
Ruuvien enimmäispyörimisnopeus	548 rpm		704 rpm		

Syöttölaitteita ohjattiin volumetrisessa syötössä suoraan syöttölaitteen ohjauspaneelin näytöltä, jossa näkyy ohjelmiston laskema reaaliaikainen syöttönopeuden suuruus ja sen muutokset. Ohjelmisto laskee syöttönopeuden liukuvan keskiarvon periaatteella ohjelmistoon asetetun ajanjakson (sekunteina) mukaan. Laitteen ohjelmisto myös suodattaa syöttönopeuksista suurimmat häiriöt pois eli kyseessä ei ole todellinen syöttönopeus, toisin kuin tarkkuusvaa’alta saatu syöttönopeuden arvo.

Gravimetrasta syöttöä ohjataan koko linjastoa koskevalla käyttöpaneelilla. Syöttölaite itse ohjaa toimintaansa mittaamalla jauheen tiheyden muutoksia syöttöastian sisällä ja määrittämällä sen mukaan tarvittavan ruuvien pyörimisnopeuden halutun syöttönopeuden arvon saavuttamiseksi. Jauheen syötön tarkkuutta voidaan parantaa asettamalla rajat jauheen tiheyden muutoksille, jotta laite osaa tunnistaa harha-arvoja entistä tarkemmin. Gravimetrisen käyttötavan aikana syöttöastian täyttömekanismi toimii automaattisesti täyttösuppilon ja syöttöastian välisen automaattisesti avautuvan venttiilin avulla. Venttiilin avautumishetkeä ohjataan asettamalla käyttörajat syöttöastian täyttöasteelle. Täyttösuppilo tulee kuitenkin täyttää manuaalisesti.

6.3 Syöttölaitetutkimusten menetelmät

Jauheiden valuvuutta sekä syötettävyyttä syöttölaitteista tutkittiin hyödyntämällä sekä laitteiden volumetrilla että gravimetrilla käyttötappaa. Ennen varsinaisten tutkimusten eli koesuunnitelman mukaisten ajojen aloittamista, laitteet kalibroitiin ja voima-anturien tarkka toimivuus varmistettiin. Kaikissa syöttölaitetutkimuksissa jauhe syötettiin tarkkuusvaa'an (PBK9 (x-T4) -series, METTLER TOLEDO, Greifensee, Sveitsi) päälle asetettuun keräysastiaan (kuva 6), jotta pystyttiin seuraamaan todellista syötön nopeutta (kg/h) ohjauspaneelin näyttämän lukeman lisäksi. Tarkkuusvaaka mittasi yhden lukeman sekunnissa. Syöttölaitteille asetettiin tiedot materiaalien tiheyksistä linjaston käyttöpaneelin avulla. Tutkimushuoneen ilman lämpötila ja kosteus mitattiin aina ennen tutkimuksen alkua. Tutkimusten aikana ilmalämpötila oli välillä 18,5–23,9 °C ja ilman suhteellinen kosteus välillä 12,8–42,4 %.

Ibuprofeenia ja parasetamolia tutkittiin molemmilla käytössä olevilla syöttölaitteilla ja kaikilla niihin käytettävissä olevilla ruuvipareilla. Vaikuttavia aineita tutkittiin enemmän, koska niiden valumisesta ja erityisesti valumisen tarkkuudesta haluttiin saada mahdollisimman kattava ymmärrys. Apuaineita tutkittiin vain suuremmalla syöttölaitteella, mutta molemmilla käytettävissä olevilla ruuvipareilla. Tutkimusasetelmat on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4. Syöttölaitetutkimusasetelma. Taulukossa on kuvattu sekä tutkitut materiaali-syöttölaitte-ruuvipari –yhdistelmät että erilaisista tutkimustyypeistä mitatut vasteet.

Tutkittavat jauhe-syöttöruuviasetelmat						Tutkimustyytit ja niiden vasteet	
Materiaali	Syöttölaitteet ja niille valittavissa olevat ruuvit					Tutkimustyyppi	Vasteet
	Syöttölaite 1		Syöttölaite 2				
	FCS	CCS	FAS	FCS	CCS		
Avicel PH-102	x	x				Volumetriset tutkimukset	Minimi syöttönopeus (kg/h)
Ibuprofeeni	x	x	x	x	x		Maksimi syöttönopeus (kg/h)
Parasetamoli	x	x	x	x	x		Ruuvien täyttyminen
							Täyttöväli
Pearlitol 300 DC	x	x				Gravimetriset tutkimukset	Syötön tarkkuus RSD (%)
Pharmatose 80 M	x	x					Todellisen syöttönopeuden suhde asetettuun syöttönopeuteen RDM (%)
Tabletose 80	x	x					

6.3.1 Volumetriset syöttötutkimukset

Volumetrinen syöttötutkimus koostui kahdesta erillisestä osasta. Ensimmäisen osan tarkoituksena oli tutkia, täyttyvätkö ruuvit tasaisesti, kun ruuvit pyörivät eri nopeuksilla sekä määrittää minimi- ja maksimisyöttönopeudet jauheille ruuvikohtaisesti. Näissä tutkimuksissa minimisyöttönopeus määritettiin 10 prosentin ruuvinopeudella ja maksimi 90 prosentin ruuvinopeudella, sillä ruuvinopeuden lähestyessä 0 tai 100 prosenttia saattaisi laitteisto vahingoittua. Ennen tutkimuksen aloitusta syöttöastia täytettiin jauheella 80 %:n täyttötilavuuteen enimmäistäyttömäärästä. Laitteen ohjelmisto osaa laskea syöttöastian täyttöasteen, koska sille on ennen käytön aloittamista syötetty jauheen tiheys. Syöttöruuvien pyörimisnopeus asetettiin 10, 30, 50, 70 tai 90 %:n pyörimisnopeuteen niiden enimmäispyörimisnopeudesta. Jauhetta syötettiin valitulla nopeudella viisi minuuttia tai niin kauan, kunnes syöttöastia oli lähes tyhjä (20 %:n täyttötilavuus). Tämän jälkeen laskettiin syöttönopeuden keskiarvo. Nopeuskohtaisen ajon jälkeen laite sammutettiin, syöttöastia täytettiin lähtötäyttöasteeseen ja uusi ruuvien pyörimisnopeus asetettiin valmiiksi laitteelle.

Toisen osan tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää gravimetristen syöttötutkimusten aikana käytettävää syöttöastian täyttöasteväliä jauhe- ja ruuviparikohtaisesti. Tässä tutkimuksessa syöttöastia täytettiin myös 80 %:n täyttöasteeseen ja ruuvien pyörimisnopeus säädettiin 50 %:n nopeuteen niiden enimmäispyörimisnopeudesta. Jauheen todellisen syöttönopeuden muutosta seurattiin tarkkuusvaa'an avulla.

6.3.2 Gravimetriset syöttötutkimukset

Ennen varsinaisten gravimetristen syöttötutkimusten aloitusta jauhetta syötettiin syöttölaitteella gravimetrisesti, jotta laite oppisi syöttämään tutkittavaa jauhetta tarkemmin. On todettu, että gravimetriset syöttölaitteet tarvitsevat usein muutaman minuutin kestävän syötön, ennen kuin syöttö saavuttaa tasaisen tason (Ervasti ym. 2015). Laittevalmistaja myös suosittelee uuden jauheen syöttämistä niin kauan, että ajon aikana

tulisi vähintään kolme syöttöastian täyttöä, koska tällöin laite oppii tuntemaan jauheen tiheyden muutokset paremmin ja pyörittämään ruuveja tasaisemmalla nopeudella. Syöttöastian ollessa täynnä pohjalla oleva jauhe pakkautuu usein enemmän kuin astian pinnalla oleva jauhe ja on siten tiheämpää, mikä voi vaikuttaa tarvittavaan syöttöruuvien pyörimisnopeuteen halutun syöttönopeuden ylläpitämiseksi. Syöttölaite mittaa jauheen tiheyden muutoksia syöttöastian tyhjäntyessä ja päivittää mitatut tiheyden arvot laitteen tietoihin muistiin, jotta laite osaa pyörittää syöttöruuveja täytön aikana sekä heti täytön jälkeen oikealla nopeudella syöttönopeuden ohjausarvon saavuttamiseksi. Koska laitteen volumetrisessa käytössä ruuvit pyörivät koko ajan vakionopeudella, ei jauheita tarvinnut tutustuttaa laitteelle ennen volumetrinen tutkimusten aloitusta.

Gravimetrisissa syöttötutkimuksissa tutkittiin, kuinka tarkasti syöttölaitteet pystyvät syöttämään tutkittavia jauheita eri nopeuksilla. Jauheita tutkittiin valituilla ruuvipareilla (taulukko 4) syöttämällä jauheita kolmella eri nopeudella. Käytettävät syöttönopeudet määrittyivät volumetrinen syöttölaitetutkimusten tulosten perusteella ja ne vastasivat 10, 50 ja 80 %:n ruuvien pyörimisnopeuksien syöttönopeuksia. 80 %:n nopeus määritettiin interpoloimalla mitattujen nopeuksien perusteella. Yhdellä nopeudella jauhetta syötettiin noin 30 minuutin ajan. Tutkimuksen aikana syöttöastiaa täytettiin aina tarvittaessa. Käytettävät täyttövälit määrittyivät volumetrinen tutkimusten perusteella. Syöttöastian täyttöjen määrään 30 minuutin tutkimusajan aikana vaikutti sekä valittu täyttöväli että tutkittava syöttönopeus. Täyttöjen määrä saattoi siis vaihdella paljonkin eri gravimetristen osatutkimusten välillä.

Jauheiden syötön tarkkuutta tutkittiin kahden eri muuttujan avulla. Ensimmäinen mitattava muuttuja oli tarkkuusvaa'an avulla mitatun syöttönopeuden suhteellinen prosentuaalinen keskihajonta, RSD % (*relative standard deviation*). Lukuarvo kuvaa, kuinka paljon syöttönopeus vaihtelee todellisen keskiarvon ympärillä. Suhteellinen keskihajonta lasketaan kaavan 3 mukaisesti, jossa σ kuvaa syöttönopeuden mitattujen arvojen keskihajontaa ja \bar{x} syöttönopeuden mitattujen arvojen keskiarvoa.

$$\text{RSD \%} = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100 \% \quad (3)$$

Toinen mitattava vaste oli asetetun ohjausarvon (*setpoint*) suhde tarkkuusvaa'an avulla määritetyn syöttönopeuden keskiarvoon, RDM % (*relative deviation between the setpoint and the mean*). Tämän avulla haluttiin varmistaa, että todellinen syöttönopeus vastaa ohjausarvoa, koska sitä ei syöttönopeuden tarkkuutta kuvaava suhteellinen keskihajonta kerro. RDM –prosentti laskettiin kaavan 4 avulla, jossa \bar{x} kuvaa syöttönopeuden mitattujen arvojen keskiarvoa ja o asetettua ohjausarvoa.

$$\text{RDM \%} = \frac{|o - \bar{x}|}{\bar{x}} \times 100 \% \quad (4)$$

Jotta syöttönopeuksien keskiarvoihin ja keskihajontoihin perustuvia lukuarvoja voitaisiin käyttää eri jauheiden syötettävyyden luotettavassa vertailussa, tarkistettiin tutkimusten jälkeen myös kaikkien syöttölaitetutkimusten tulosten normaalijakautuneisuus.

6.3.3 Jauheiden ominaisuuksien korrelaatio syöttölaitetutkimusten tulosten kanssa

Yhtenä tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää materiaaliominaisuuksien korrelaatiota materiaalien syöttölaitetekäyttämisen kanssa. Monimuuttuja-analyysejä on käytetty paljon tutkittaessa materiaalien ominaisuuksien yhteyttä prosessista mitattaviin vasteisiin (Wang ym. 2017; Stauffer ym. 2019; Van Snick ym. 2019). Tässä tutkimuksessa korrelaatiota tutkittiin ensisijaisesti PLS-mallinnuksella. PLS-analyysi on pääkomponenttianalyysistä johdettu regressiomenetelmä (Eriksson ym. 2013). PLS-mallin rakentaminen perustuu samanlaiseen suoran sovittamiseen suurimman vaihtelun suuntaisesti moniulotteiseen koordinaatistoon kuin PCA-mallinnuskin, josta kerrotaan lisää kappaleessa 7.2. Kun PCA-analyysillä pyritään mallintamaan tutkimuskohteiden ja mitattujen x-muuttujien suhteita toisiinsa, on PLS-analyysin tarkoituksena mallintaa tutkimuskohteista mitattujen x-muuttujien suhdetta tutkimuskohteista mitattuihin y-vasteisiin. Myös PLS-mallin tuloksena saadaan piste- ja latauskaaviot.

PLS-analyysia varten materiaaliominaisuuksien tulokset sekä enimmäissyöttönopeus-, RSD %- ja RDM %-tulokset syötettiin Unscrambler X10.5.1-ohjelmaan ja tuloksista pyrittiin selvittämään materiaaliominaisuuksien vaikutusta syöttölaitetutkimusten tuloksiin. Koska syöttölaitteella 2 tutkittiin vain kahta materiaalia, ibuprofeenia ja parasetamolia, nähtiin se liian vähäiseksi muuttujien määräksi eikä syöttölaitteen 2 tuloksille tehty mallinnuksia. PLS-analyysia varten x-muuttujien tulokset esikäsiteltiin. Esikäsitely sisälsi sekä arvojen normalisoinnin (*unit variance scaling*) kaavan 5 mukaisesti sekä keskiarvoistamisen (*mean centering*) kaavan 6 mukaisesti. Kaavoissa muuttuja x_n on käsitelty arvo, x alkuperäinen arvo, \bar{x} muuttujan keskiarvo ja σ keskihajonta. Tässä tutkimuksessa tehtiin neljän pääkomponentin (*factor*) PLS-analyysieja, joissa oli käytössä ristiinvalidointi.

$$x_n = x * \frac{1}{\sigma} \quad (5)$$

$$x_n = x - \bar{x} \quad (6)$$

Koska tutkittavia jauheita oli vain kuusi, oli odotettavissa, etteivät PLS-mallinnuksen tulokset olisi välttämättä tilastollisesti merkitseviä. Sitä varten varauduttiin tekemään myös MLR (*multiple linear regression*) -analyysi. MLR-analyysi on perinteisempi tilastotieteellinen menetelmä PCA- ja PLS-menetelmiin verrattuna (Eriksson ym. 2013). MLR-analyysi yhdistää ennustavat x-muuttujat, tässä tapauksessa jauheista mitattujen ominaisuuksien arvot, lineaarisiksi yhdistelmiksi, jotka korreloivat mahdollisimman hyvin ennustettavan y-vasteen kanssa. MLR-mallinnus voi toimia PLS-analyysia paremmin, jos muuttujia on vähemmän kuin 20, kuten tässä tutkimuksessa oli. MLR-mallinnuksessa x-muuttujia täytyy kuitenkin olla vähemmän kuin tutkimuskohteita eivätkä muuttujat saa korreloida keskenään. Koska tässä tapauksessa muuttujia oli 19 kappaletta eli paljon enemmän kuin tutkittavia jauheita ja lisäksi moni mitattu yksikkö korreloi jonkun toisen muuttujan kanssa, päätettiin MLR jättää toissijaiseksi mallinnukseksi, jos PLS ei tuota merkitseviä tuloksia. MLR:n erona PLS:ään on myös se, ettei tätä metodia varten muuttujien arvoja tarvinnut normalisoida.

7 ESITUTKIMUKSET

Ennen varsinaisten syöttölaitetutkimusten aloitusta tutkittiin yleisesti tablettivalmisteissa käytössä olevista jauheista niiden fysikaalisia ominaisuuksia, jotka koottiin materiaalikirjastoksi. Materiaalikirjastoa varten tutkittiin yhteensä 26 materiaalia, jotka on listattu taulukossa 5. Materiaalikirjaston avulla valittiin kuusi jauhetta syöttölaitetutkimuksiin, jotka esiteltiin taulukossa 2 kappaleessa 6.1.

Taulukko 5. 26 tuotetta, jotka muodostavat tutkimuksessa käytetyn materiaalikirjaston. Kauppanimi viittaa valmisteen tuottajan antamaan nimeen ja materiaali kertoo valmisteen sisältämät raaka-aineet. Numero yksilöi materiaalin myöhemmin esitettävissä tuloksissa.

Materiaalin yksilöintinumero	Materiaalin kuvaus	Kauppanimi
1	laktoosi, povidoni, krosopovidoni	Ludipress
2	mannitoli, krosopovidoni, polyvinyyliasetaatti, povidoni	Ludiflash
3	kroskarmelloosinatrium	Ac-Di-Sol
4	krosopovidoni	Kollidon CL
5	hypromelloosi	METHOCEL K4M
6	ibuprofeeni	Ibuprofeeni 1
7	ibuprofeeni	Ibuprofeeni 2
8	ibuprofeeni	Ibuprofeeni 3
9	laktoosi (agglomeroitu)	Tablettose 80
10	laktoosi	Pharmatose 80 M
11	laktoosi	GranuLac 200
12	magnesiumstearaatti	LIGAMED MF-2-V
13	mannitoli	PEARLITOL 160C
14	mannitoli	PEARLITOL 300 DC
15	mannitoli	PEARLITOL 500 DC
16	mikrokiteinen selluloosa	Avicel PH-101
17	mikrokiteinen selluloosa	Avicel PH-102
18	mikrokiteinen selluloosa	Avicel PH-112
19	mikrokiteinen selluloosa	Avicel PH-200
20	mikrokiteinen selluloosa	EMCOCEL 50M
21	parasetamoli	Parasetamoli
22	povidoni	Kollidon 90 F
23	maissitärkkelys	LYCATAB C
24	perunitärkkelys	Prejel PA5 PH
25	natriumitärkkelysglykolaatti	GLYCOLYS
26	steariinihappo	Kolliwax S Fine

7.1 Jauheiden ominaisuuksien määrittäminen

Jauheista mitattiin ominaisuudet, jotka on listattu tämän kappaleen lopussa esitettyssä taulukossa 6. Jauheiden kaatotiheys mitattiin punnitsemalla 50 grammaa jauhetta 250 millilitran mittalasiin, josta tiheys määritettiin kaavan 7 mukaisesti. Tämän jälkeen jauhetta sisältävää mittalasia täytettiin 1250 kertaa täryttimellä (Erweka SVM, Erweka GmbH, Heusenstamm, Saksa) ja tärytiheys määritettiin samalla tiheyden laskukaavalla. Molemmat tiheydet mitattiin kaksi kertaa tutkittavasta jauheesta ja ominaisuuden arvona käytettiin näiden tuloksen keskiarvoa.

$$\rho = (m/V) \quad (7)$$

Jauheiden partikkelikokojakauma määritettiin laserdiffraktiopartikkelikokoanalysaattorilla (LS13320 laser diffraction particle size analyzer, Tornado Dry Powder System, Beckman Coulter, USA) mittaamalla noin 10 millilitraa jauhetta mitta-astiaan. Testi suoritettiin samalle jauheelle kahdesti jauheesta ja ominaisuuden arvona käytettiin näiden tuloksen keskiarvoa.

Valumiskulma ja valuvuusnopeus määritettiin valuvuusominaisuuksia mittaavan laitteen (Erweka Granulate Tester GTB Erweka GmbH, Heusenstamm, Saksa) mittaushajelmilla. Valumiskulman mittausta varten punnittiin 50 grammaa tutkittavaa jauhetta mittalasiin, josta jauhe kaadettiin laitteen suppiloon. Laite valutti jauheen tasaiselle alustalle ja mittasi valumiskulman lasersäteiden avulla. Mittaus suoritettiin kerran. Valuvuusnopeus toteutettiin samalla laitteistolla ja samalla määrällä tutkittavaa jauhetta, mutta tässä tutkimuksessa laite mittasi ajan, joka jauheella kului valua suppilosta alustalle ja muutti tämän sekuntimääräksi, joka 100 grammalla jauhetta kuluisi valumiseen. Mittaus suoritettiin kolmesti ja tuloksista laskettiin keskiarvo.

FT4-reometrilla tehdyissä mittauksissa käytettiin lasiastiaa, jonka halkaisija oli 50 millimetriä. Lasiastian tilavuutta pystyi muuttamaan lasiastian korkeuden valinnalla. Permeabiliteetin, tiivistymisen ja murtolujuuden mittauksissa käytettiin tilavuudeltaan 85 millilitran kokoista lasiastiaa. Valuvuusenergiaa mitattaessa lasiastian tilavuus oli 160 millilitraa. Testeissä käytettyjen terän ja mäntien halkaisija oli 48 millimetriä.

Kaikki FT4-laitteella tehdyt mittaukset alkoivat jauhepatsaan vakioimisella (*conditioning*), jossa terän pyöriessä jauhepatsaan läpi jauhepatsas pyritään saamaan tasalaatuiseksi ja sen koostumus helposti toistettavaksi. Tällä tavoin mittaustulokset ovat vertailukelpoisempia keskenään. Kaikki mittaukset suoritettiin kaksi kertaa jokaiselle materiaalille ja tuloksena käytettiin näistä laskettua keskiarvoa.

Permeabiliteettimittauksessa jauhepatsaaseen alhaalta kohdistuvan ilmavirran nopeus pidettiin vakiona, 7 mm/s. Jos jauhe pöllähti ilman vaikutuksesta ulos astiasta, pienennettiin ilmannoisuus nopeuteen 2 mm/s ja muutos kirjattiin tietoihin. Jauheen kokoonpuristuvuus mitattiin kohdistettaessa vaihtuva normaalivoima (0,5–15 kPa) jauhepatsaaseen huokoisella, ilmaa läpäisevällä männällä. Murtokammiotestissä jauhepatsasta puristettiin ensin huokoisella männällä 9 kilopascalin voimalla. Sen jälkeen männän tilalle vaihdettiin murtoterä, jolla jauheeseen kohdistettiin murtavia voimia kasvavalla suuruudella ja mitattiin voiman arvo, jossa jauhe murtui. Jauheen perusvaluvuusenergia mitattiin laitteen standardiasetuksilla.

Taulukko 6. Ominaisuudet, jotka materiaalikirjastoon sisällytetyistä jauheista mitattiin. Taulukko jatkuu seuraavalla sivulla.

Mitatun ominaisuuden lyhenne	Yksikkö	Mitattu ominaisuus	Laite	Mittausten lukumäärä	Selitys
d10 d50 d90	µm	partikkelin halkaisijan koko	LS13320, LDP	2	10 % / 50 % / 90 % näytteen partikkeleista ovat halkaisijaltaan pienempiä kuin dX osoittama partikkelikoko
Span	-	partikkelikokojakauman leveys	LS13320, LDP	-	Span = (d90-d10)/d50
AoR	°	angle of repose, valumiskulma	Erweka GTB	1	kulma, jonka jauhe muodostaa horisontaalisen tason kanssa valutettaessa tasolle
Valuvuus	s/100 g	jauhemassan valumisen nopeus	Erweka GTB	3	kuinka monta sekuntia 100 grammalla jauhetta kestää valua suppilon läpi
BD	g/ml	bulk density, kaatotiheys	manuaalinen mitta	2	kaatotiheys
TD	g/ml	tapped density, tärytiheys	Erweka SVM	2	tärytiheys
PD	mbar	pressure drop, paineen putoaminen	FT4	2	kuinka hyvin ilma pääsee kulkeutumaan jauhepatsaan läpi
CPS%	%	compressibility, jauheen kokoonpuristuminen	FT4	2	jauheen tilavuuden prosentuaalinen muutos puristuksen jälkeen
BFE	mJ	basic flowability energy, perusvaluvuusenergia	FT4	2	valuvuusenergia-arvo, joka kuvaa jauheen resistenssiä valumiselle
SE	mJ/g	specific energy, spesifinen energia	FT4	2	kuvaa jauheen valuvuutta, kun valuvuutta ei rajoiteta, voidaan käyttää jauheen koheisiivisuuden arviointiin
SI	-	stability index, stabiliteetti-indeksi	FT4	2	jauhepatsaan läpi kulkevan terän pyörittämiseen vaadittava energia
FRI	-	flow rate index, valuvuusnopeusindeksi	FT4	2	jauheen herkkyyys reagoida valumisnopeuden muutoksiin

Mitatun ominaisuuden lyhenne	Yksikkö	Mitattu ominaisuus	Laite	Mittausten lukumäärä	Selitys
Koheesio	kPa	jauheen partikkelien välinen vuorovaikutus	FT4	2	jauheen partikkelien välinen vuorovaikutus
UYS	kPa	unconfined yield strength, jauheen vapaa myötölujuus	FT4	2	määritetään Mohrin ympyrän avulla: suuremman arvon saava piste, jossa suurempi Mohrin ympyrä leikkaa x-akselin
MPS	kPa	major principal stress	FT4	2	määritetään Mohrin ympyrän avulla: suuremman arvon saava piste, jossa pienempi Mohrin ympyrä leikkaa x-akselin
FF	-	flow function, valuvuusvakio	FT4	2	jauheen valuvuusvakio, $FF=MPS/UYS$
AIF	°	angle of internal friction, sisäisen kitkan kulma	FT4	2	määritetään Mohrin ympyrän avulla: sovitetun suoran ja x-akselin välinen kulma

7.2 Materiaalikirjaston datan analysointi

Materiaalikirjaston koonnin ja tulosten tarkoituksena oli löytää data-analyysien perusteella ominaisuuksiltaan toisiaan muistuttavia jauheita. Klusteri- ja pääkomponenttianalyysijä on käytetty useissa farmasian alan tutkimuksissa määritettäessä ominaisuuksiltaan samankaltaisia materiaaleja (Haware ym. 2009; Falk ym. 2015; Escotet-Espinoza ym. 2018; Paul ym. 2018; Van Snick ym. 2018). Esimerkiksi Van Snick ym. (2018) kokosivat tutkimuksessaan materiaalikirjaston 55 materiaalista, joihin kuului sekä vaikuttavia aineita että apuaineita. Tutkimuksen tavoitteena oli löytää mitatuista materiaaliominaisuuksista ne, jotka erottelisivat jauheet toisistaan parhaiten. He käsittelivät dataa erilaisilla tavoilla, esimerkiksi käyttämällä negatiivisten arvojen itsearvoja sekä stabiliteetti-indeksin mitatun arvon eroa optimaaliseen arvoon 1 todellisten arvojen sijasta. He tekivät myös logaritmisia muutoksia muuttujille, jotka eivät olleet normaalijakautuneita. He hyödynsivät tutkimuksessaan pääkomponenttianalyysia löytääkseen keskenään korreloivia muuttujia ja rajatakseen pois tarpeettomia mittauksia.

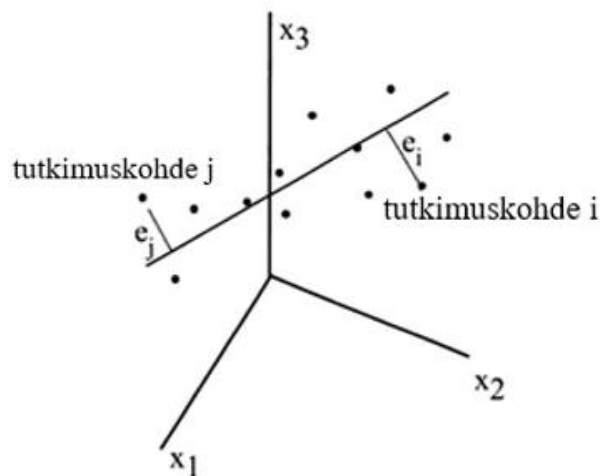
He tutkivat selvästi korreloivien muuttujien, kuten partikkelikokojakaumaa kuvaavien d_{10} , d_{50} ja d_{90} , vaikutusta malliin, sillä malli voi antaa liikaa painoarvoa esimerkiksi partikkelikokojakaumalle, kun sitä kuvaa monta eri muuttujaa. Tutkijat päätyivätkin siihen, että vahvasti korreloivat muuttujat olisi hyvä kuvata vain yhdellä arvolla, jolloin mallin ennustuskky paranee. Tutkimuksen päätelmänä oli, että PCA-mallinnus toimii hyvin määritettäessä jauheiden samankaltaisuuksia ja sen avulla voisi vähentää tutkittavien ominaisuuksien määrää etsittäessä uusille materiaaleille surrogaatteja. Näin tulevaisuudessa riittäisi, että uusille materiaaleille tehtäisiin vain rajattu määrä tutkimuksia ajan ja materiaalin säästämiseksi.

Pääkomponenttianalyysin jaottelu toimii erityisen hyvin, jos materiaalit muodostavat selkeitä, pienempiä ryhmittymiä (Eriksson ym. 2013). Tässä tutkimuksessa käytettävä materiaalikirjasto oli kuitenkin suhteellisen pieni (26 jauhetta), jolloin jauheiden erottelun ei odotettu olevan täysin selkeää ja ongelmatonta pääkomponenttianalyysillä. Siksi klusterianalyysi valittiin toiseksi menetelmäksi, sillä sen avulla pystyy laajemmin saamaan selville sekä pieniä että suurempia yhtäläisyyksiä ja eroavaisuuksia tutkimuskohteiden välillä myös siinä tapauksessa, että klusterit menevät osittain päällekkäin (Eriksson ym. 2013). Syöttölaitetutkimuksiin valittavien materiaalien valintaan käytettiin kahta data-analyysimenetelmää myös siksi, että nähtäisiin antavatko erilaiset ryhmittelytavat samankaltaisia tuloksia. Koska pääkomponentti- ja klusterianalyysit on todettu toimiviksi jauheiden jaottelussa kirjallisuudessa, päätettiin niitä käyttää myös tässä tutkimuksessa.

Pääkomponenttianalyysi (*principal component analysis*, PCA) on monimuuttujanalyysi, jonka tarkoituksena on erotella ja selkeyttää eri muuttujien vaikutusta datassa olevaan variaatioon ja esittää tulos 2–5 ulotteisessa kuvaajassa (Eriksson ym. 2013). Näin koko datasta saadaan kattavampi käsitys ja vertailun alla olevia tutkimuskohteita voidaan ryhmitellä, niistä voidaan selvittää trendejä tai paljon muista tuloksista eroavia havaintoja, niin kutsuttaja harha-arvoja (*outlier*). Analyysien lähtökohtana on datataulukko, johon on kerätty tutkittavana olevien kohteiden erilaisten muuttujien arvoja (Esbensen ym. 2002; Eriksson ym. 2013). Tutkimuskohteet voivat olla esimerkiksi

analyttisiä näytteitä, huomioita, jatkuvatoimisen prosessin aikapisteitä tai kemiallisia yhdisteitä. Näitä tutkimuskohteita kuvataan muuttujilla, jotka usein ovat mitattuja tuloksia esimerkiksi spektroskopisilla menetelmillä mitatuista tutkimuksista.

Tutkimuskohteen ja sen muuttujien arvot voidaan asettaa pisteenä moniulotteiseen koordinaatistoon; koordinaatistossa on yhtä monta ulottuvuutta eli eri suuntaista koordinaattiakselia, kuin muuttujia on alkuperäisessä datataulukossa (Esbensen ym. 2002; Eriksson ym. 2013). Datataulukon yksi rivi siis muodostaa yhden pisteen moniulotteisessa koordinaatistossa. Pisteiden asettuessa koordinaatistoon, voidaan niiden välisen suurimman vaihtelun suuntaisesti sovittaa suora, joka minimoi pisteiden ja suoran välisen poikittaisten neliöityjen etäisyyksien summan $\sum(e_i)^2$ (kuva 7). Sovitettua suoraa kutsutaan ensimmäiseksi pääkomponentiksi. Pääkomponentit ovat siis lineaarisia yhdistelmiä alkuperäisistä muuttujista.

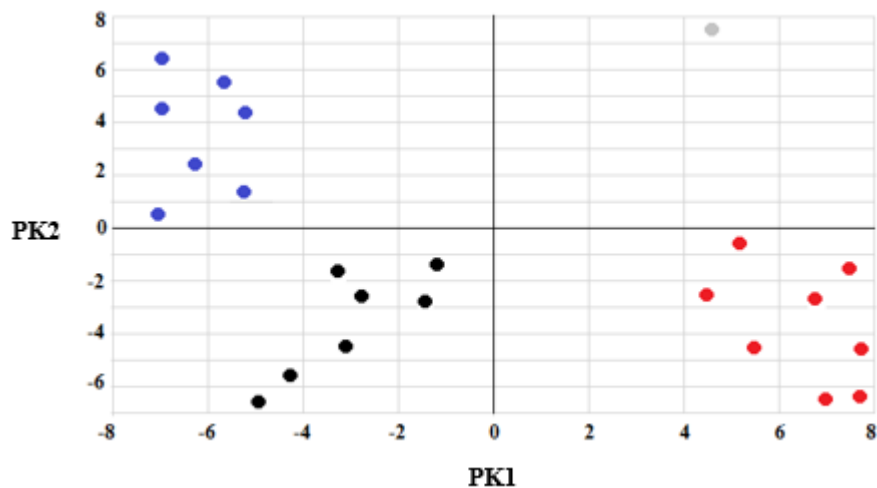


Kuva 7. Pääkomponenttisuoran löytäminen pisteiden asetuttua moniulotteiseen koordinaatistoon (Esbensen ym. 2002).

Usein yksi pääkomponentti ei kuvaa riittävästi koko datan vaihtelua, joten pääkomponenttisuoria voidaan sovittaa moniulotteiseen tilaan lisää (Esbensen ym. 2002; Eriksson ym. 2013). Toinen pääkomponenttisuora asettuu kohtisuorassa ensimmäiseen

nähdessä ja kuvaa toiseksi suurinta, jäljelle jääneen datan vaihtelun suuntaa. Kolmas pääkomponentti kuvaa datan kolmanneksi suurinta vaihtelua ja neljäs pääkomponentti neljänneksi suurinta ja uudet pääkomponenttisuorat ovat aina kohtisuorassa edellisiin nähden. Pääkomponentteja voi olla enintään joko saman verran kuin datataulukon muuttujia tai tutkimuskohteiden määrä $n-1$: pääkomponenttien enimmäismäärän määrittää näistä lukuarvoista pienempi. Pääkomponenttien määrä analysointia varten valitaan tarkastellen pääkomponenttien selityssastetta ja mallin ennustuskkyä.

Yksittäiselle pisteelle voidaan määrittää jokaisen pääkomponenttisuoran suhteen niin kutsuttu pistearvo (*score value*), joka kuvaa pisteen koordinaatteja suoralla (Esbensen ym. 2002; Eriksson ym. 2013). Näiden pistearvojen avulla voidaan määrittää pistekaavio (*score plot*) eli kaavio, jossa tutkimuskohteet järjestäytyvät pisteinä tasoon, esimerkiksi kaksiulotteiselle tasolle, kuten kuvassa 8 on esitetty. Tällaista pistekaaviota voidaan hyödyntää päätellessä tutkittavien kohteiden samankaltaisuutta tai erilaisuutta, järjestäytymistä ryhmiin tai etsittäessä harha-arvoja.

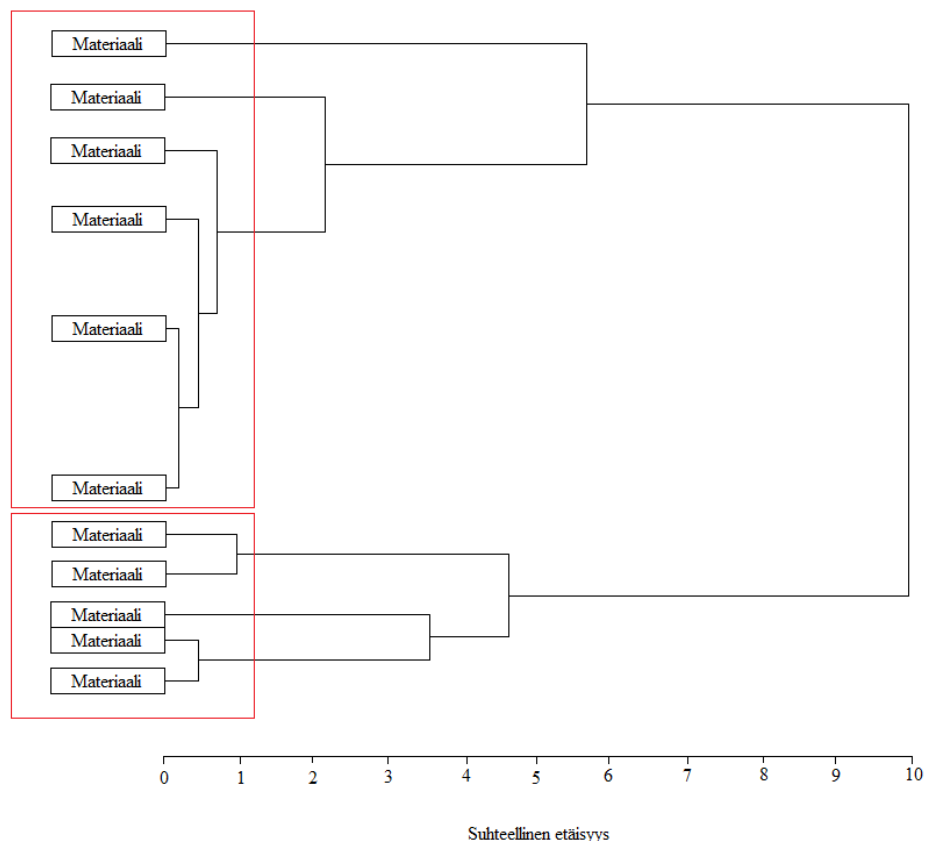


Kuva 8. Esimerkki pistekaaviosta eli score plot:sta esitettynä pääkomponenttien 1 (PK1) ja 2 (PK2) suhteen. Pisteet edustavat tutkittavia kohteita. Pistekaavion perusteella voidaan määrittää tutkittavien kohteiden samankaltaisuutta tai erilaisuutta, järjestäytymistä ryhmiin tai etsiessä harha-arvoja. Kuvassa on esitetty ryhmitteineitä kohteita eri väreillä. Oikealla yläkulmassa harmaa piste kuvaa muista eroavaa harha-arvoa.

Pistekaaviota voidaan tulkita hyödyntämällä pääkomponenttien latauskaaviota (*loading plot*) (Eriksson ym. 2013). Latauskaavio kuvaa kuinka paljon yksittäinen alkuperäisen muuttujan koordinaattiakseli vaikuttaa pääkomponenttisuoran suuntautumiseen moniulotteisessa tilassa. Latauskaaviossa alkuperäisen data-aineiston muuttujat asetetaan useimmiten kaksiulotteiseen tasoon latausvektorien p_1 (ensimmäinen pääkomponentti) ja p_2 (toinen pääkomponentti) suuntaisesti. Latauskaavio esittää kaikkien muuttujien keskinäiset suhteet samalla kertaa (kuinka lähellä tai kaukana muuttujat sijaitsevat toisistaan) sekä kuinka paljon muuttujat vaikuttavat pääkomponentteihin (latauspisteen etäisyys origosta pääkomponentin akselin suhteen).

Klusterianalyysi on monimuuttujadata-analyysimenetelmä, jonka avulla tutkimuskohteet, kuten materiaalinäytteet, pyritään jakamaan ryhmiin eli klustereihin niin, että klusterin muodostavat tutkimuskohteet ovat muuttujien arvojen perusteella samankaltaisempia toistensa kanssa kuin muiden klustereiden tutkimuskohteiden kanssa (Eriksson ym. 2013). Klusterointimenetelmiä on useita, esimerkiksi hierarkkinen klusterianalyysi ja k-keskiarvo klusterianalyysi (Aldenderfer ja Blashfield 1985). Yleisimmin käytetty hierarkkinen agglomeratiivinen klusterianalyysimenetelmä perustuu siihen, että jokaista tutkimuskohdetta pidetään aluksi omana klusterinaan (Aldenderfer ja Blashfield 1985; Eriksson ym. 2013). Suurempia klustereita muodostuu, kun liikutaan kauemmaksi 0-pisteestä suhteellisen etäisyyden janalla (kuva 9). Klusterianalyysissä on monia muuttujia, esimerkiksi tutkimuskohteiden välisten etäisyyksien laskentatapa, useimmiten toiseen potenssiin korotettu Euclidean-menetelmä sekä klusterien linkitysmenetelmä. Linkitysmenetelmä määrittää erot alkuperäisten klusterien välillä tutkimuskohteiden välisten laskettujen etäisyyksien perusteella (Eriksson ym. 2013). Linkitysmenetelmän avulla tutkimuskohteet yhdistetään suuremmiksi klustereiksi. Erilaisia linkitysmenetelmiä hierakkisessa klusterianalyysissä ovat esimerkiksi lähimmän naapurin (*single linkage*) menetelmä, kaukaisimman naapurin (*complete linkage*) menetelmä, keskimääräisen etäisyyden (*average linkage*) menetelmä sekä Wardin menetelmä (Aldenderfer ja Blashfield 1985; Eriksson ym. 2013). Lähimmän naapurin linkitysmenetelmä etsii kaksi klusteria, joiden havaintopisteet ovat toisiaan lähimpinä ja yhdistää nämä yhdeksi ylemmän tason klusteriksi. Seuraava klusteri lisätään sen mukaan, että liitettävän klusterin havaintopiste on lähimpänä jotain jo olemassa olevan klusterin

yksittäistä havaintopistettä. Tämä eroaa kaukaisimman naapurin linkitysmenetelmästä niin, että jo olemassa olevan klusterin kaikkien havaintopisteiden tulee olla riittävän lähellä klusteriin liitettävää havaintopistettä tai -pisteitä yhdistymisen tapahtumiseksi. Keskimääräisen etäisyyden linkitysmenetelmässä määritetään jo olemassa olevan klusterin ja liitettävän klusterin etäisyyden keskiarvo ja päätetään sen perusteella klusterien yhdistymisestä. Wardin linkitysmenetelmässä jo olemassa olevaan klusteriin yhdistetään uusia klustereita sillä perusteella, että klusterin sisäinen vaihtelu pysyy mahdollisimman pienenä. Hierarkkisen agglomeratiivisen klusterianalyysin tulokset esitetään dendrogrammiksi kutsutussa kaaviossa (Eriksson ym. 2013). Kuvassa 9 on malliesimerkki dendrogammista. Tässä tutkimuksessa klusterianalyysi suoritettiin käyttämällä hierarkkista kauimmaisen naapurin menetelmää hyödyntäen etäisyydenlaskennassa toiseen potenssiin korotettua Euclidean –laskutapaa.



Kuva 9. Esimerkkikuva dendrogrammista (Mukaihen Eriksson ym. 2013). Tutkimuskohteina tässä tapauksessa ovat erilaiset materiaalit, jotka ovat jakautuneet ryhmiin ominaisuuksiensa perusteella.

7.3 Esitutkimusten datan esikäsittely

Data-analyyseihin käytettyjen jauheista mitattujen ominaisuuksien alkuperäiset arvot löytyvät liitteestä 1. Joidenkin jauheiden kohdalla ominaisuuden mittaaminen ei onnistunut, johtuen esimerkiksi jauheen erittäin huonosta valuvuudesta. Puuttuvia arvoja esiintyi valumiskulman ja valuvuuden tuloksissa. Puuttuvat arvot huonontavat analyysin tulosta tai analyysin tekeminen ei välttämättä onnistu ollenkaan. Siksi data-analyysejä varten puuttuvat lukuarvot korvattiin arvioidulla numeerisella arvolla. Valumiskulman arvoksi valumattomalle jauheelle annettiin 90°, koska kulma ei voisi olla 90 astetta suurempi missään tilanteessa jauheen valuessa horisontaaliselle pinnalle. Valuvuuden arvoksi ei voida asettaa analyyseihin ääretöntä arvoa, joten tällaiselle jauheelle valuvuuden arvoksi määritettiin 100 s/100 g, koska se nähtiin riittävän suurena lukuarvona verrattaessa valuvien jauheiden valuvuusarvoihin. Koheesion arvo voi FT4-tuloksissa olla myös negatiivinen, mutta negatiivista arvoa ei voida käyttää data-analyyseissä. Siksi negatiiviset koheesion arvot korvattiin pienimmällä mahdollisella positiivisella arvolla, 0,01 kPa.

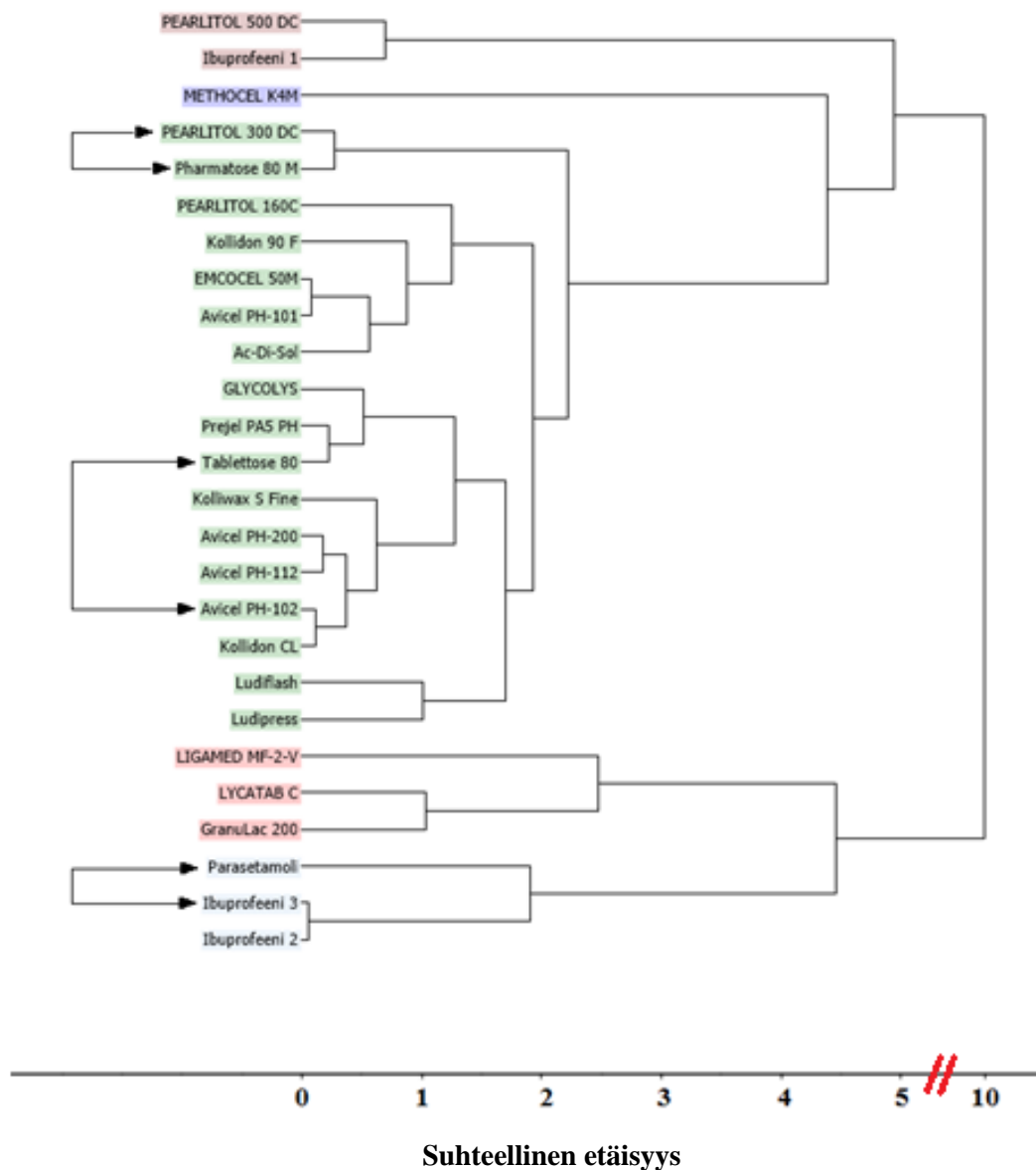
Molemmat analyysit suoritettiin käyttäen Unscrambler X10.5.1 –ohjelmistoa (CAMO Software AS). Data esikäsiteltiin molempia analyysejä varten kappaleessa 6.3.3 kuvatulla tavalla eli samoin kuin PLS-mallinnusta varten. Datan käsittely oli tärkeää, jotta muuttujien arvojen suuruusluokkien erot eivät aiheuttaisi vääristyneitä painoarvoja muuttujille mallia rakennettaessa ja, jotta dataa voitaisiin tulkita keskiarvoja ja hajontaa hyödyntämällä.

7.4 Esitutkimusten tulokset

Data-analyysimenetelmiksi valittujen pääkomponentti- ja klusterianalyysien avulla ryhmiteltiin materiaalikirjaston materiaaleja, jotta varsinaisiin syöttölaitetutkimuksiin voitiin valita kolme materiaaliparia. Kolmen materiaaliparin jauheet olivat keskenään erilaisia, mutta parin muodostavat jauheet ominaisuuksiltaan toisiaan muistuttavia. Näin

voitaisiin vertailla, toimivatko samanlaiset syöttölaiteasetukset ominaisuuksiltaan samankaltaisille jauheille.

Kuvassa 10 on esitetty klusterianalyysin tuloksena saatu dendrogrammi. Huomioitavaa on, että valittu klusterien määrä ei vaikuta millään tavalla jauheiden sijaintiin dendrogrammissa, se auttaa vain selkeämmin hahmottamaan tutkittavien kohteiden jakautumista värien avulla. Kuvan 10 dendrogrammissa klusterien määräksi valittiin viisi, koska silloin materiaalit jakautuivat viiteen ryhmään kauimpien suhteellisten etäisyyksien perusteella.



Kuva 10. Dendrogrammi materiaalikirjaston materiaaleista. Eri värit kuvaavat klustereita, joita on yhteensä viisi. Kuvaan on merkittynä nuolilla syöttölaitetutkimuksiin valitut kuusi jauhetta ja näiden muodostamat jauheparit. x-akselista osa on leikattu pois tilan säästämiseksi.

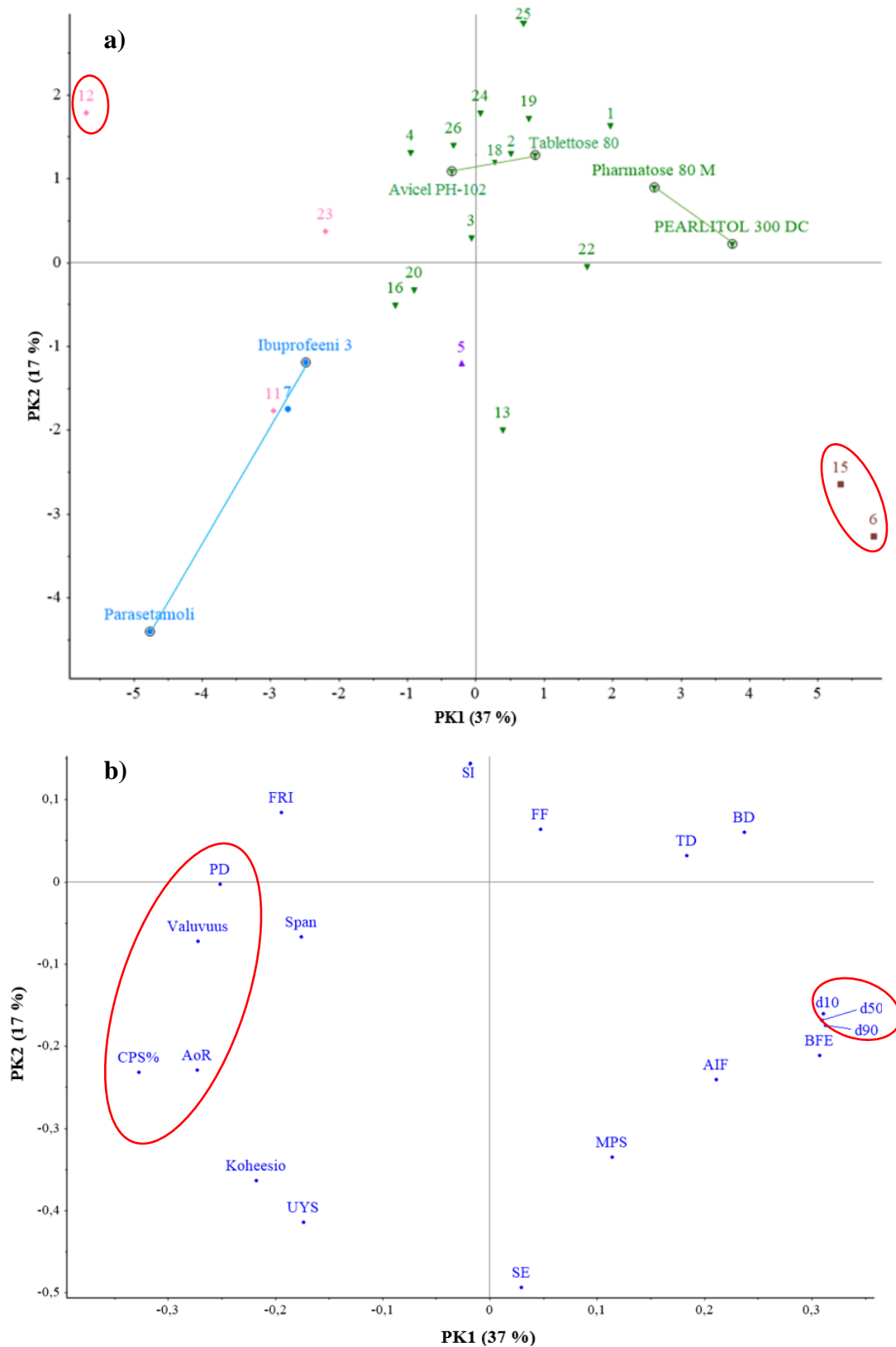
Pistekaavioiden ja dendrogrammien tuloksia ei voi suoraan verrata kirjallisuuden tulosten kanssa, koska kirjastoon valitut materiaalit ja niistä mitattaviksi valitut ominaisuudet vaihtelevat tutkimuksesta riippuen, joka vaikuttaa materiaalien sijainnin määrittymiseen pistekuuvajassa ja dendrogrammissa. Monissa tutkimuksissa on käsitelty kuitenkin esimerkiksi mikrokiteistä selluloosaa, kauppanimeltään Avicel PH-102, joka usein

asettuu valuvuusominaisuuksiensa perusteella melko keskelle pistekaavioita (Escotet-Espinoza ym. 2018; Van Snick ym. 2018). Avicel PH-102:n onkin todettu edustavan keskitasoisesti valuvaa jauhetta, eli sen asettuminen lähelle origoa pistekaaviossa (kuva 11a) ei poikkeaa kirjallisuudessa saaduista tuloksista (Sun 2010).

Pistekaavion tuloksia eli sitä, mitkä muuttujat vaikuttavat materiaalien ryhmittymiseen pistekaaviossa ja miksi jauheet ovat sijoittuneet pistekaaviossa tiettyyn paikkaan, voidaan tulkita latauskaavioiden avulla. Kuvissa 11 ja 12 on esitetty pääkomponenttianalyysin piste- ja latauskaaviot neljän ensimmäisen pääkomponentin suhteen, jotka selittävät yhteensä 78 % materiaalien ominaisuuksien vaihtelusta. Pääkomponentti- ja klusterianalyysien tulosten vertailun helpottamiseksi materiaalit jaoteltiin pääkomponenttianalyysin pistekaavioon dendrogrammin klusterien värien mukaisiin ryhmiin. Syöttötutkimuksiin valitut jauheet ovat jo näissä kuvaajissa merkittynä nimellä, kun muut materiaalit on yksilöity kappaleessa 7 esitetyn taulukon 5 mukaisilla numeroilla kuvaajan lukemisen helpottamiseksi. Materiaalien yksilöintinumerot on merkattu sulkeisiin aina materiaalin nimen jälkeen, kun materiaalista puhutaan tekstissä.

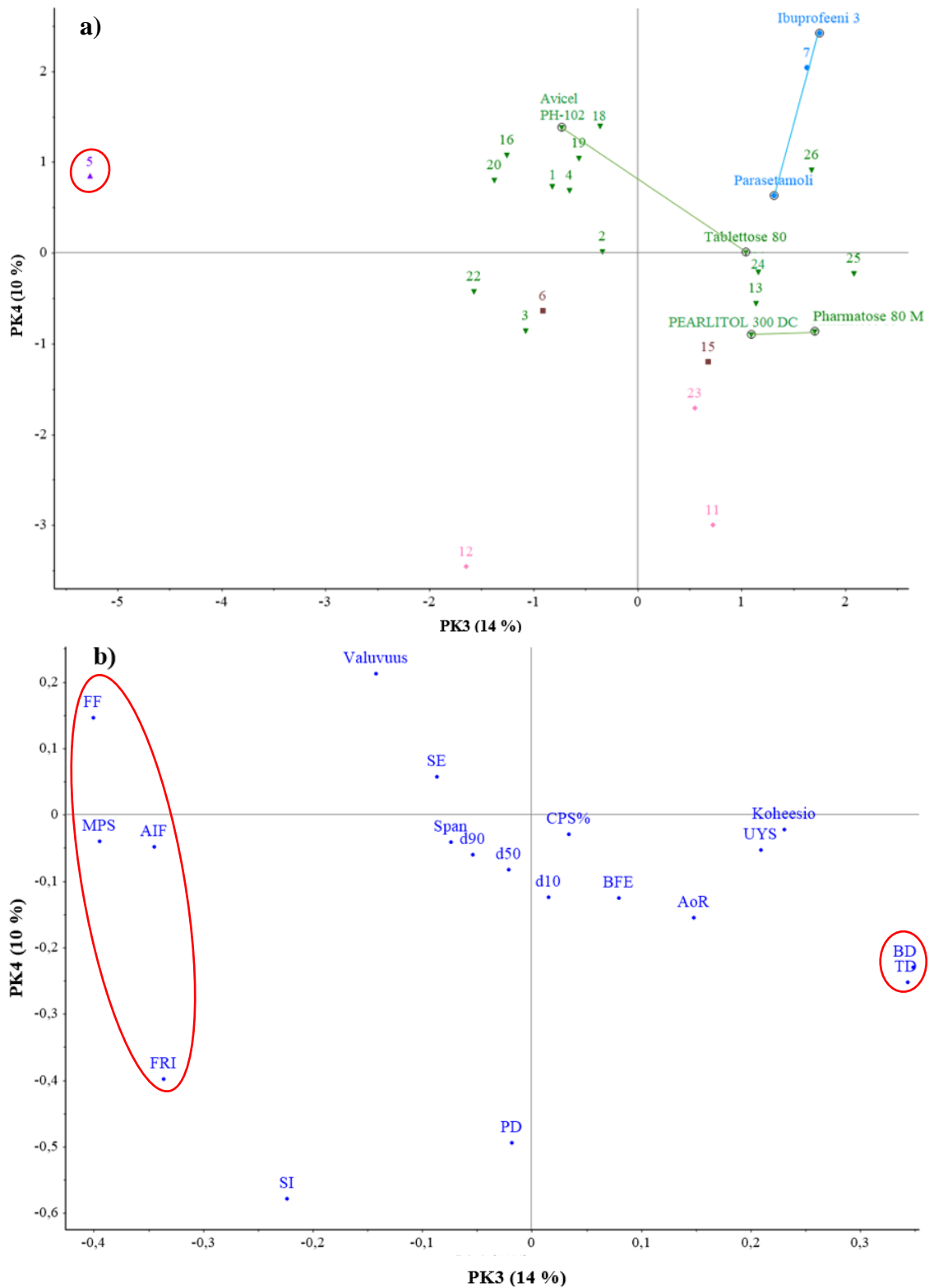
Koska pääkomponentti 1 (kuva 11a) selittää suurimman osan materiaalikirjaston datan vaihtelusta (37 %), voidaan päätellä, että eniten materiaalien ryhmittymiseen pistekaaviossa vaikuttavat partikkelikoko (d10, d50 ja d90) sekä jauheen kokoonpuristuminen (CPS%), joilla on keskenään negatiivinen korrelaatio. Tämä näkyy selkeästi kuvassa 11a, sillä esimerkiksi magnesiumstearaatti (12), jolla on erittäin pieni partikkelikoko, suuri kokoonpuristuvuus ja pieni permeabiliteetti, asettuu täysin erilleen kaikista muista jauheista vasempaan reunaan. Kirjallisuudessakin samankaltaisissa analyyseissä on magnesiumstearaatti erottunut selkeästi muista materiaaleista (Escotet-Espinoza ym. 2018; Van Snick ym. 2018). Tämä selittyy edellä mainituilla huonoon valuvuuteen yhdistettävillä ominaisuuksilla, jotka tässäkin tutkimuksessa pitivät magnesiumstearaatin kohdalla paikkansa. Samalla tavalla huonosti valuvat aktiiviset aineet parasetamoli ja ibuprofeeni 2 (7) ja 3 (8), ovat painottuneet kuvan vasempaan laitaan. Ibuprofeeni (6) ja mannitoli (15) ovat rakeistettuja jauhelaatuja, jolloin niiden partikkelikoko on selkeästi suurempi ja tämä on varmasti pääasiallinen syy niiden

selkeään erottumiseen muista jauheista. Suuri partikkelikoko vähentää myös huomattavasti jauhepartikkelien suhteellista pinta-alaa ja edelleen partikkelien välistä koheesiota, minkä takia näiden kahden jauheen valumisominaisuudet ovat parempia kaikkiin muihin jauheisiin nähden kuvan 11a perusteella.



Kuva 11. Materiaalikirjaston mittausarvoista tehdyn pääkomponenttianalyysin a) pisteakaavio ja b) latauskaavio 1. ja 2. pääkomponentin suhteen. Tekstissä käsiteltävät havainnot on ympyröity punaisella.

Tutkittaessa taas kuvan 12b latauskaaviota, nähdään, että pääkomponenttiin 3 vaikuttavat eniten sekä tiheys (BD ja TD) että jauheen valuvuuteen viittaavat arvot MPS ja valuvuusvakio FF. Yleisesti suuremmat valuvuusvakio ja tiheys kuvaavat paremmin valuvaa jauhetta. Kuvan 11b perusteella tiheyden ja valuvuusvakion välillä on kuitenkin negatiivinen korrelaatio, joka tuloksena on ristiriidassa kirjallisuuden kanssa. Tähän voi olla syynä se, että valuvuusvakion arvo lasketaan MPS- ja UYS-arvojen perusteella. Jauheesta mitattu koheesio taas vaikuttaa näiden molempien arvojen suuruuteen. Kuten mainittu aiemmin, saatiin joillekin jauheille koheesiolle negatiivinen arvo, joka korvattiin mahdollisimman pienellä positiivisella arvolla analyysejä varten. Tämä johti siihen, että koheesion ja MPS- ja UYS-arvojen suhteet ja edelleen FF-lukema eivät olleet täysin alkuperäisen kaltaisia tuloksia analysoitaessa, mikä voi tässä tapauksessa vaikuttaa FF-arvon sijoittumiseen pääkomponenttianalyysin latauskaaviossa.



Kuva 12. Materiaalikirjaston mittausarvoista tehdyn pääkomponenttianalyysin a) pistekaavio ja b) latauskaavio 3. ja 4. pääkomponentin suhteen. Tekstissä käsiteltävät havainnot on ympyröity punaisella.

Hypromelloosi (5) erottuu muista jauheista erityisesti pääkomponentin 3 suhteen (kuva 12a), joka selittää varmasti sen ryhmittymistä omaksi klusterikseen dendrogrammissakin (kuva 10). Tarkasteltaessa hypromelloosin ominaisuuksia liitteestä 1 voi nähdä, että sen ominaisuudet eroavat monilta osin selkeästi muiden materiaalikirjaston jauheiden ominaisuuksista. Tulos on yhteneväinen esimerkiksi Van Snickin ym. (2018) tutkimuksen tuloksista, sillä heidän tutkimansa samantyyppiset hypromelloosilaadut (Methocel K4M CR ja DC2) asettuvat myös kauas origosta toiseen reunaan pääkomponentin 3 suhteen. Myös heidän tutkimuksessaan pääkomponenttiin 3 vaikuttivat erityisesti jauheen tiheys ja MPS-arvo. Erona kuitenkin oli, että heidän tutkimuksessaan valuvuusnopeusindeksillä (FRI) oli suurempi vaikutus jauheiden jaottelussa, kuin esimerkiksi MPS-arvolla. Tähän voi olla syynä erilaiset tutkittavat materiaalit ja ominaisuudet. Koska tulokset kuitenkin ovat samansuuntaisia esimerkiksi tiheyden ja valuvuusnopeusindeksin negatiivisen korrelaation suhteen, voidaan todeta, että tämäkin tulos on yhteneväinen kirjallisuuden kanssa.

Mikrokiteisen selluloosan, Avicel PH-102, ja laktoosin, Tablettose 80, valinta materiaalipariksi voidaan kyseenalaistaa, koska ne sijaitsevat eri puolilla pistekaaviota sekä pääkomponentin 1 että 3 suhteen. Tämä tarkoittaa kuvien 11b ja 12b perusteella, että Avicel PH-102:n valuvuus on huonompi kuin Tablettose 80:lla ja ero materiaalien ominaisuuksissa on suurempi kuin muilla materiaalipareilla, joiden jauheet sijaitsevat pistekaavioissa samoissa neljänneksissä pääkomponenttien suhteen. Tarkastelemalla latauskaavioita ja näiden kahden jauheen ominaisuuksia huomataan, että suuria eroja on esimerkiksi tiheydessä ja valuvuusnopeudessa. Tämä tulos on yhteneväinen kirjallisuuden kanssa (Van Snickin ym. 2018). Koska molemmat materiaalit ovat kuitenkin yleisesti käytettyjä täyteaineita tablettien suorapuristusvalmistuksessa, päätettiin ne valita materiaalipariksi eroista huolimatta. Hypoteesina kuitenkin on, että näiden kahden materiaalin välisissä syöttölaitetutkimustuloksissa voi olla selkeitä eroja. Eroja voi olla enemmän erityisesti verrattuna tuloksiin, joita havaitaan materiaaliparin mannitoli, Pearlitol 300 DC, sekä laktoosi, Pharmatose 80, välillä. Nämä kaksi jauhetta ovat lähimpänä toisiaan kaikkien kuvaajien perusteella (kuvat 10, 11a ja 12a) eli ne ovat valumisominaisuuksiltaan todella samankaltaisia.

Kuten klusterianalyysin dendrogrammista (kuva 10) ja PCA:n pistekaavioista (kuvat 11a ja 12a) on nähtävissä, muodostaa suurin osa jauheista yhden suuren keskittymän kuvaajien keskelle (vihreä ryhmittymä). Tämä siis viittaa siihen, että suuri osa jauheista olisi toistensa kaltaisia niistä mitattujen ominaisuuksien suhteen. Tässä tutkimuksessa jauheiden lukumäärä (26 kpl) oli melko pieni muuttujien lukumäärään nähden (19 kpl). Jos materiaalikirjasto sisältäisi enemmän jauheita ja analysoitavia datapisteitä, voisi klusteri- ja pääkomponenttianalyysien avulla löytää vielä tarkemmin yhtäläisyyksiä ominaisuuksien väliltä ja syöttölaitetutkimuksiin valittujen materiaalien toimivuutta toistensa surrogaatteina voitaisiin vertailla entistä luotettavammin (Eriksson ym. 2013). Mitä erilaisempia materiaaleja kirjastoon saataisiin, sitä todennäköisemmin kirjaston avulla voitaisiin ennustaa kaikkien uusien jauheiden samankaltaisuutta toisiinsa nähden mitattujen ominaisuuksien suhteen. Tämä tulee huomioida myös tämän tutkimuksen tuloksissa vertailtaessa ”materiaaliparien” syötettävyyden samankaltaisuuksia.

Pääasiassa klusteri- ja pääkomponenttianalyysien tulokset olivat lähellä toisiaan, kuten odotettiin kirjallisuuden perusteella. Esimerkiksi Escotet-Espinoza ym. (2018) tutkivat samankaltaisesti pääkomponentti- ja klusterianalyysin toimivuutta jauheiden jaottelussa. Materiaalien samankaltaisuuden tarkempaa tarkastelua varten pääkomponenttianalyysissa he laskivat materiaaleille prosentuaalisen samankaltaisuusindeksin hyödyntämällä Euclidean -laskutapaa. Prosentuaalisella lukuarvolla oli helpompi vertailla materiaalien samankaltaisuuksien suhteita toisiinsa. Tutkijat totesivat, että kahden eri mallinnusmenetelmän tulokset vastasivat pääasiassa toisiaan. He myös testasivat analyysien tuloksia vertaamalla jauheiden syötettävyyttä syöttölaitteesta ja päätyivät siihen, että analyysien avulla pystyi ryhmittelemään jauheet samankaltaisten valuvuusominaisuuksien perusteella ryhmiin ja tämän jaottelun perusteella pystyi ennakoimaan jauheen syötön onnistumista syöttölaitteesta. Tutkijat myös pohtivat vahvasti toistensa kanssa positiivisesti korreloivien muuttujien karsimista. He kuitenkin päätyivät siihen, että samasta tutkimuksesta saatavien yksittäisten muuttujien poistaminen, kuten d_{10} ja d_{90} vain yhden muuttujan jättäminen, kuten d_{50} , voi johtaa suurempaan vaihteluun materiaalien jaottelussa kuin kokonaisen testin pois jättäminen. Siksi he suosittelivat, ettei yksittäisiä arvoja jätettäisi mallinnoista pois vaan

ennemmin harkittaisiin kokonaisten testien merkitystä tutkimukselle ja niiden pois jättämistä.

8 TULOKSET JA TULOSTEN TARKASTELU

8.1 Datojen esikäsittely

Kaikilla jauheilla tarkkuusvaa'an lukemien arvot pysyivät melko tasaisella vaihteluvälillä sekä volumetrisissa että gravimetrisissa syöttötutkimuksissa, jolloin selkeästi keskimääräisestä tasosta poikkeavat arvot pystyttiin silmämääräisesti havaitsemaan. Tällaiset harha-arvot voivat johtua laitteistoista, ohjelmistosta tai ihmisestä, esimerkiksi liikkeestä tai ilmavirrasta tai keräysastian muodostuvan jauhekeon kaatumisen vaikutuksesta tarkkuusvaa'an mittaamiin massan muutoksen lukemiin. Tarkkuusvaa'alta saatavaa syöttötutkimuksien dataa esikäsiteltiin siis tulosten oikeellisuuden varmistamiseksi ja, jotta eri jauheiden syöttötutkimusten tulodata olisi paremmin vertailtavissa keskenään.

8.1.1 Volumetristen datojen esikäsittely

Volumetristen tutkimusten ensimmäisessä tutkimusosassa selvitettiin jauheiden syöttönopeuden kapasiteettia ja tätä dataa ei käsitelty. Toisen tutkimusosan, jolla tutkittiin käytettävää syöttöväliä, datan esikäsittelyä varten laskettiin alkuperäisten mittausarvojen keskiarvo sekä keskihajonta. Näitä käyttämällä laskettiin raja-arvot sallittujen virhearvojen eli poikkeamien suuruudelle. Kaikille tutkimuksille haluttiin käyttää suhteellisesti yhtä suuria raja-arvoja ja eri syöttötutkimusten tuloksia tutkittaessa ja vertaillaessa päädyttiin siihen, että kahden keskihajonnan eroavaisuus mittausarvojen keskiarvosta ($\bar{x} \pm 2\sigma$) poistaa selkeät virhearvot, mutta ei poista kuitenkaan mittausarvojen normaalia tason vaihtelua. Myös kolmen keskihajonnan suuruisia raja-arvoja harkittiin, mutta lopulta päädyttiin hieman tiukempiin raja-arvoihin, koska joissakin

tutkimustuloksissa oli selkeästi havaittavissa mittaustulosten hajonnan kasvavan, kun tarkkuusvaa'an päällä oleva jauheen keräysastia täyttyi. Todennäköinen syy hajonnan kasvuun näytti olevan keräysastiaan kertyvän jauhekeon jatkuva murtuminen ja sen vaikutus tarkkuusvaa'an mittaamaan painon muutokseen ja edelleen lopullisiin tuloksiin. Jotta tällainen jauheen valuvuuteen liittyvä tekijä ei vaikuttaisi aivan niin paljon lopullisiin tuloksiin, ajateltiin hieman tiukempien rajojen antavan todenmukaisempi kuva tasaisesti sujuvista syöttötutkimuksista.

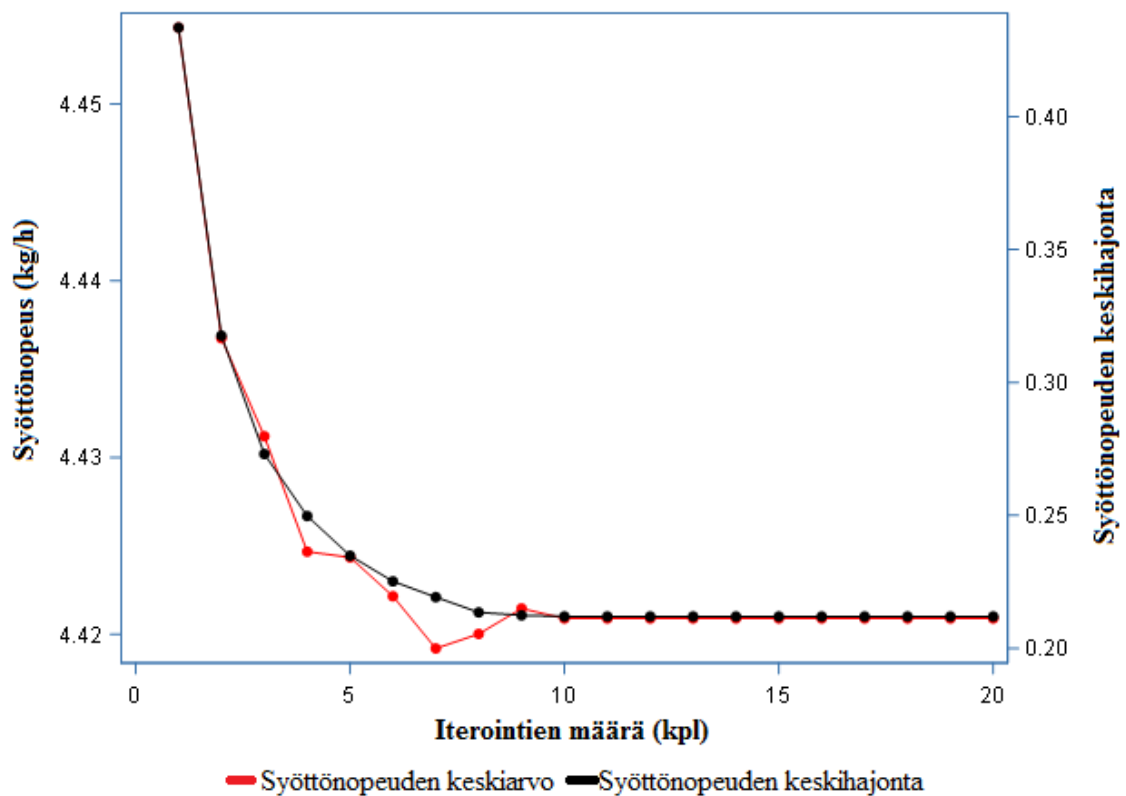
8.1.2 Gravimetristen syöttölaitetutkimusten tulosten lisäkäsittely

Ensimmäisessä esikäsittelyvaiheessa jokaista yksittäistä tarkkuusvaa'an mittaamaa syöttönopeuden arvon suuruutta verrattiin asetettuun ohjausarvoon. Jos tarkkuusvaa'an lukeman arvo erosi tästä enemmän kuin 60 %, poistettiin lukema ennen tulosten analysointia. Tämä alustava esikäsittely tehtiin, jotta esikäsittelyn toisessa vaiheessa voitaisiin datoista laskea todenmukaisemmat keskiarvot ja keskihajonnat, joihin erittäin suuret harha-arvot muuten vaikuttaisivat liikaa.

Esikäsittelyn toinen vaihe oli sisällöltään volumetristen tulosten esikäsittelyä vastaava. Kuten kappaleessa 6.3.2 mainittiin, oli gravimetristen ajojen aikaisissa täyttöjen määrissä eroja riippuen materiaalista ja syöttönopeudesta. Täytön aikana syöttölaite ei voi toimia gravimetrisesti eli massan vähentymisen mittaukseen perustuen, koska syöttöastian sisällä olevan jauheen massa kasvaa täytön aikana. Tästä syystä täytön aikana syöttölaite toimii volumetrisesti. Volumetrisen täytön ongelma usein on, että syöttöastian ollessa tyhjä ja täytön alkaessa, on ruuvien pyörimisnopeus suurimmillaan. Jos tämä sama suuri pyörimisnopeus jatkuu hetkenkin sen jälkeen, kun syöttöastia on täytetty ja pohjalla olevan jauheen tiheys suurentunut yllä olevan jauheen massan vaikutuksesta, aiheutuu helposti hetkellinen syöttönopeuden liiallinen nousu. Tämä taas voisi johtaa ongelmiin kokonaisen jatkuvatoimisen lääkevalmistuslinjaston käytössä.

Näissä tutkimuksissa käytössä olleissa syöttölaitteissa oli kuitenkin mahdollisuutena aktivoida täyttökorjaus-ominaisuus, jonka avulla laite pystyi tallentamaan tiheyden muutosten lukemia muistiinsa ja näin ”oppimaan” useamman täytön aikana säätämään hieman ruuvien pyörimisnopeutta. Tämä oli käytössä kaikissa tutkimuksissa, mutta siitä huolimatta täyttöjen huomattiin aiheuttavan syöttönopeuden ja syöttötarkkuuden muutoksia, joiden suuruus oli paljon materiaaliriippuvaista. Tällaisten muutosten uskottiin ainakin osittain olevan myös laiteasetuksista riippuvaista. Jos kaikki mahdolliset laiteasetukset optimoitaisiin käytettäväksi vain tietylle jauheelle, saattaisi se merkittävästi pienentää tai jopa poistaa täytön aiheuttamat häiriöt.

Jotta eri jauheiden syötettävyyden tarkkuutta voitaisiin vertailla ilman täytön aiheuttamia häiriöitä, käsiteltiin gravimetristen tutkimusten tuloksia poistamalla suurimmat häiriöt. Tämä tehtiin iteroimalla jo aiemmin esitelty harha-arvojen poisto käyttämällä syöttönopeuden $\pm 2\sigma$ rajoja, jotka laskettiin aina iteroinnin jälkeen uudestaan (Engisch ja Muzzio 2012). Tällä menetelmällä savutetaan usean iteroinnin jälkeen syöttönopeuden keskiarvon ja keskihajonnan arvot, jotka eivät enää muutu ja, joiden voidaan ajatella edustavan optimaalisinta tasaista syöttöä. Kuvassa 13 on esimerkki iteroinnin vaikutuksesta syöttönopeuden keskiarvon ja keskihajonnan arvoihin. Tarvittava iterointien määrä riippuu jauheesta, syöttönopeudesta sekä erityisesti tutkimuksen aikaisten syöttöastian täyttöjen määrästä.



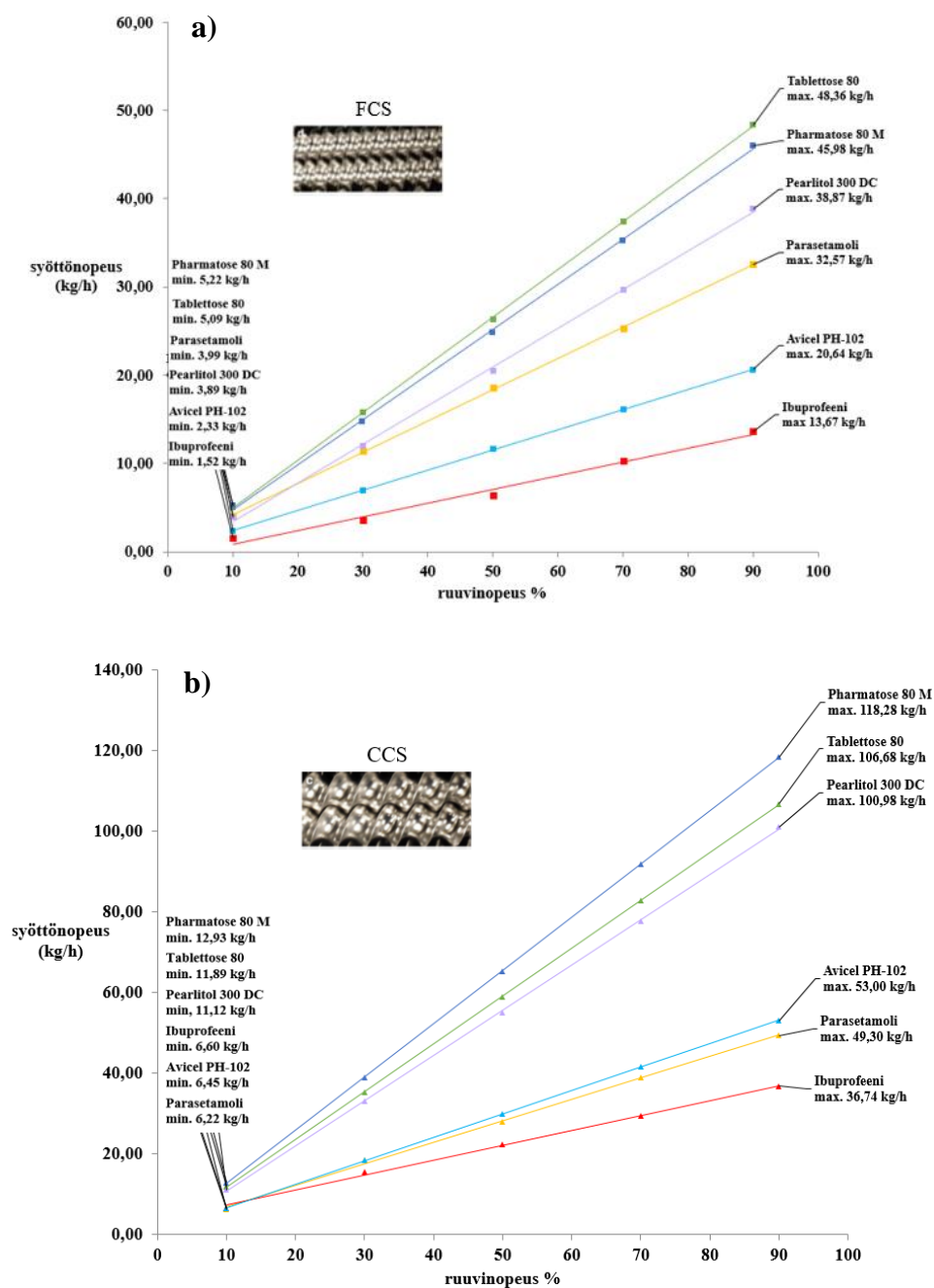
Kuva 13. Esimerkki iteroinnin vaikutuksesta syöttönopeuden keskiarvon ja keskihajonnan suuruuteen. Molemmat arvot pysyvät muuttumattomina kymmenen iteroinnin jälkeen. Syöttönopeuden muutos on melko pieni, vain noin 30 g/h, kun taas keskihajonnan lopullinen arvo on vain noin puolet alkuperäisestä arvosta.

8.2 Volumetriset syöttölaitetutkimukset

8.2.1 Saavutettavat syöttönopeudet ja ruuvien täyttyminen

Kuvassa 14 on esitetty syöttölaite 1:n ruuvipareilla mitattujen jauheiden syöttönopeudet eri ruuvinopeuksien funktiona. Kuten kuvasta on nähtävissä, on CCS-ruuviparilla (14b) selkeästi korkeammat syöttönopeudet kuin FCS-ruuviparilla (14a). Tähän syynä on yksinkertaisesti se, että CCS-ruuveilla on harvemmat kierteet ja näin myös suurempi mahdollinen syöttötilavuus, josta seuraa myös suuremmat mahdolliset syöttönopeudet.

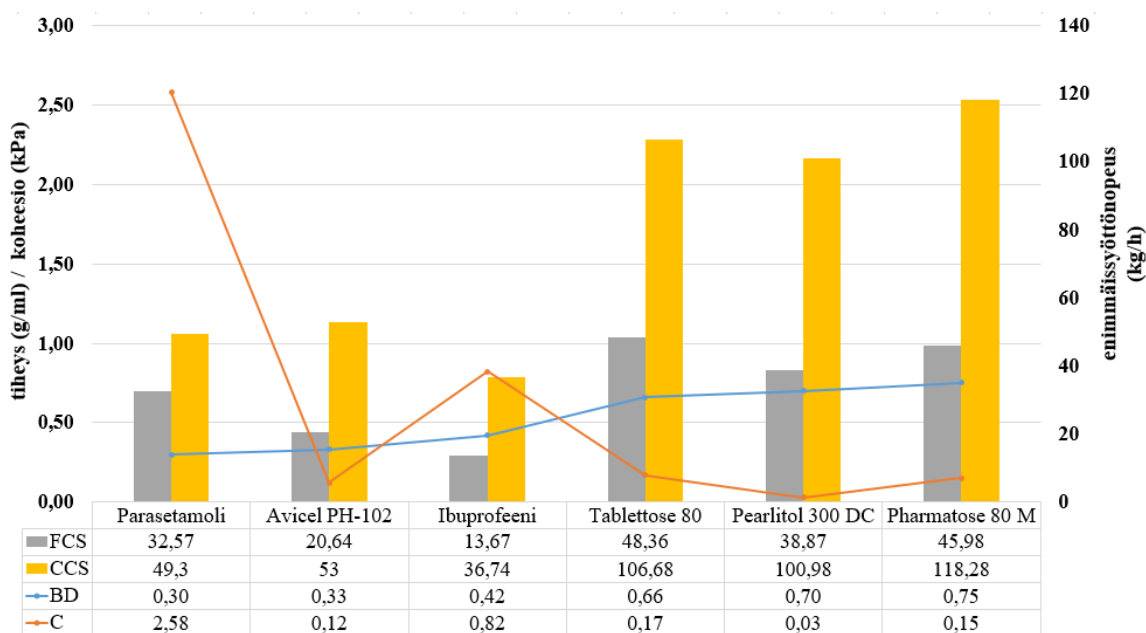
Kuvasta 14 voidaan myös nähdä, että kaikkien kuuden materiaalin syöttönopeus kasvaa lineaarisesti ruuvien pyörimisnopeuden kasvaessa molemmilla ruuvipareilla. Tämä tarkoittaa, että jauheet valuvat tasaisesti syöttöastiasta syöttöruuveihin ja myös täyttävät ruuvien kierteet tasaisesti ruuvien pyörimisnopeudesta riippumatta. Tämä on tärkeä tieto jauheen valuvuuden sekä ruuvien ja jauheen yhteensopivuuden kannalta. Suorien epälineaarisuus voisi tarkoittaa esimerkiksi, että jauhe tarttuu joko syöttöastian seinämiin eikä pääse kunnolla valumaan syöttöastiasta syöttöruuveihin asti tai, että jauhe tarttuu syöttöruuvien pintaan ja ruuvien mahdollinen täyttymistilavuus pienenee, mikä voi aiheuttaa syöttönopeuden pienenemistä ja suurempaa vaihtelua, jos tarttunutta jauhetta irtoaa ruuvien pinnoilta sattumanvaraisesti. Jauheiden tasaisesta ruuvien täyttämisestä seuraa usein siis tarkempi gravimetrinen syöttö (Engisch ja Muzzio 2012). Koska ruuvien pyörimisnopeuden ja saavutettavan syöttönopeuden suhde on lineaarinen ainakin näillä jauheilla, voitaisiin saavutettavien syöttönopeuksien arvot myös laskea lineaarisen yhtälön perusteella. Jatkossa voitaisiinkin harkita tutkittavien nopeuksien määrän vähentämistä nyt määritetyistä viidestä nopeudesta (10 %, 30 %, 50 %, 70 % ja 90 %) esimerkiksi vain kolmeen nopeuteen ajan säästämiseksi.



Kuva 14. Syöttölaite 1:n a) tiheillä koveraruuveilla (FCS) ja b) harvoilla koveraruuveilla (CCS) saavutettavat syöttönopeudet vaihtuvilla ruuvien pyörimisnopeuksilla. Kuvista nähdään, että kaikki jauheet täyttävät ruuvit tasaisesti ruuvien pyörimisnopeudesta riippumatta.

Kuvassa 15 on esitetty materiaalin, ruuvien ja valikoitujen materiaaliominaisuuksien vaikutukset enimmäissyöttönopeuteen. Kuten todettu jo kuva 14 perusteella, nähdään ruuviparin rakenteen vaikutus enimmäissyöttönopeuksiin myös kuvassa 15, sillä

keltaisilla palkeilla merkityt CCS-ruuviparilla saavutetut enimmäissyöttönopeudet ovat kaikilla jauheilla, paitsi parasetamolilla, yli kaksinkertaisia FCS-ruuveilla saavutettiin syöttönopeuksiin verrattuna. Kuvasta 15 voidaan myös selkeästi nähdä, että enimmäissyöttönopeus on vahvasti materiaaliriippuvaista eli jauheen ominaisuudet vaikuttavat merkittävästi saavutettavaan enimmäissyöttönopeuteen, mikä on todettu myös kirjallisuudessa (Falk ym. 2015; Van Snick ym. 2017; Wang ym. 2017).



Kuva 15. Syöttölaitteella 1 saavutettuihin enimmäissyöttönopeuksiin vaikuttavia tekijöitä. Kuvassa on esitetty syöttöruuviparien (FCS/CCS) vaikutus sekä jauheen koheesion (C, kPa) ja tiheyden (BD, g/ml) suhde saavutettaviin keskimääräisiin enimmäissyöttönopeuksiin eri jauheilla.

Kirjallisuuden perusteella erityisesti jauheen koheesion ja tiheyden on todettu korreloivan enimmäissyöttönopeuden kanssa, minkä takia niiden suhde jauheiden syöttönopeuksiin on esitetty kuvassa 15 (Engisch ja Muzzio 2012; Hou ym. 2014; Falk ym. 2015; Van Snick ym. 2017; Wang ym. 2017). Positiivinen korrelaatio enimmäissyöttönopeuden ja jauheen tiheyden välillä on odotettavissa, koska suurempitiheistä ainetta pystyy pakkautumaan samoihin ruuveihin massaltaan suurempi määrä, jolloin myös syöttönopeus kasvaa. Negatiivinen korrelaatio taas jauheen koheesion ja syöttönopeuden välillä johtuu kohesiivisten jauheiden huonommasta valuvuudesta, jolloin jauheet voivat esimerkiksi valua hitaammalla nopeudella syöttöastiasta syöttöruuveihin verrattuna

paremmin valuviin materiaaleihin. Syynä voisi olla myös esimerkiksi aiemmin mainittu jauheen tarttuminen laiteosiin, mutta kuvan 14 tulosten perusteella tällaista ei ollut havaittavissa. Kuten kuvasta 15 nähdään, myös tämän tutkimusten tulosten perusteella korkeampi tiheys ja alhaisempi koheesio yhdistyvät korkeampaan syöttönopeuteen: syöttönopeudet nousevat tiheyttä kuvaavan turkoosin suoran noustessa melko lineaarisesti ja kohesiivisuutta kuvaavan oranssin suoran piikit ovat parasetamolilla ja ibuprofeenilla, joiden enimmäissyöttönopeudet ovat alhaisimpia. Kuvan 15 tuloksista tulee kuitenkin huomata, että Pearlitol 300 DC:n tiheys on suurempi ja koheesio alhaisempi kuin Tablettose 80:lla, mutta Tablettose 80:n enimmäissyöttönopeudet ovat korkeampia. Samoin ibuprofeenin tiheys on suurempi ja koheesio pienempi kuin parasetamolilla, mutta sen syöttönopeudet ovat alhaisempia kuin parasetamolin. Tähän voi olla monia syitä, joista tärkein on todennäköisesti muidenkin jauheiden ominaisuuksien kuin tiheyden ja koheesio-vaikutus jauheiden saavutettavaan enimmäissyöttönopeuteen. Esimerkiksi kokoonpuristuvuus ja Hausnerin vakio (tärytiheyden suhde kaatotiheyteen) ovat parasetamolilla suurempia kuin ibuprofeenilla ja Tablettose 80:llä suurempia kuin Pearlitol 300 DC:llä, mikä on nähtävissä taulukossa 7. Tutkimusasettelussa jauheita syötettiin syöttölaitteesta vain viisi minuuttia syöttönopeuksien määrittämiseksi. Viiden minuutin aikana pääasiassa vain syöttöastian pohjalla olevaa jauhetta ehti valua ulos syöttöastiasta. Koska parasetamoli ja Tablettose 80 puristuvat enemmän kokoon, voi jauheiden tiheys syöttöastian pohjalla nousta jopa mitattuihin tärytiheyksiin, jotka ovat jo paljon lähempänä ibuprofeenin ja Pearlitol 300 DC:n mitattuja tiheyksiä. Tällöin siis suuremmalla tiheydellä saavutettava vaikutus enimmäissyöttönopeuteen voi kadota ja jauheiden muut ominaisuudet saada entistä suuremman merkityksen enimmäissyöttönopeuden mittauksissa. Suoraa vertailukohdetta tällaiselle tutkimukselle näillä materiaaleilla ei kirjallisuudesta löytynyt, jotta tulosten vastaavuutta voitaisiin verrata muiden saamiin tuloksiin. Nämä tulokset kuitenkin osoittavat, kuinka hankalaa jauheiden käyttäytymisen ennustaminen syöttölaitteissa on. Myös ulkoiset tekijät, erityisesti ilmankosteus, jota ei tässä tutkimuksessa kontrolloitu tai mahdolliset mittausvirheet tai laitehäiriöt saattavat aiheuttaa vaihtelua tulosten tulkintaan.

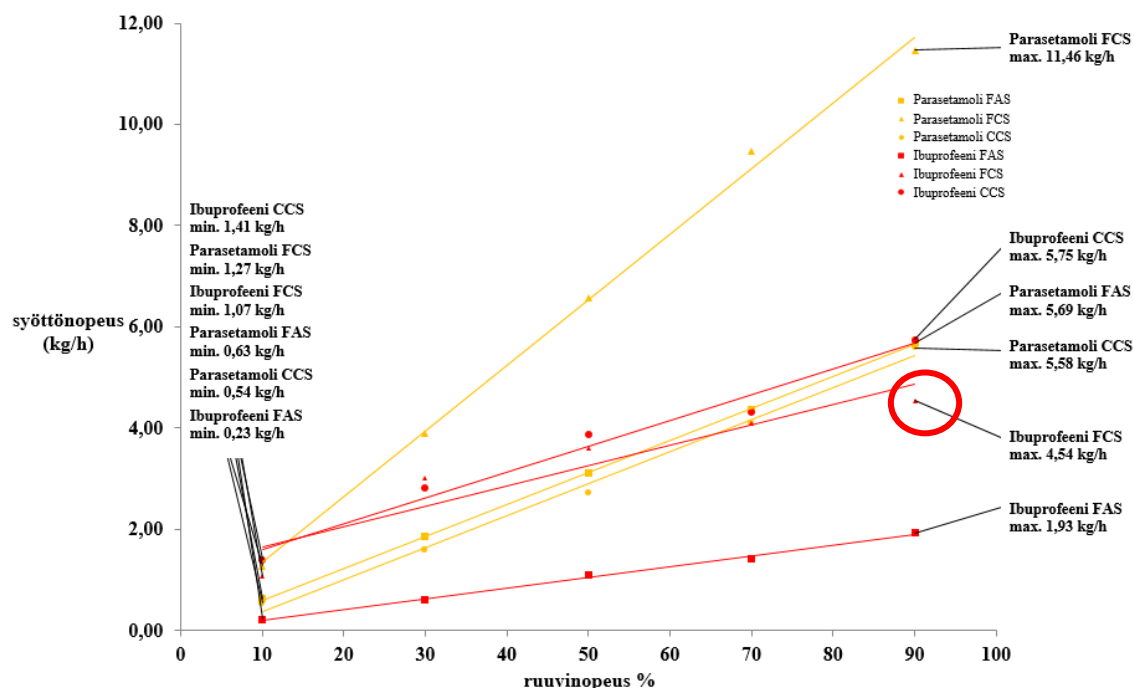
Taulukko 7. Syöttölaitteilla tutkittujen jauheiden ominaisuuksien arvoja. Kattavampi taulukko eri materiaalien ominaisuuksista on esitetty liitteessä 1.

Mitattu ominaisuus	Parasetamoli	Ibuprofeeni	Avicel PH-102 (MCC)	Tablettose 80 (laktoosi)	Pharmatose 80 (laktoosi)	Pearlitol 300 (mannitoli)
d10	4,56	9,21	36,04	24,47	95,42	199,40
d50	22,44	36,12	135,30	102,90	242,80	340,10
d90	120,8	91,1	268,4	288,3	400,5	509,8
Valumiskulma (AoR)	90	90	35,6	43,0	44,0	37,5
Permeabiliteetti (PD)	19,0	9,03	3,58	4,47	3,37	0,86
Kokoonpuristuvuus (CPS %)	42,30	25,35	10,76	10,90	6,03	4,79
Perusvaluusenergia (BFE)	751,5	1277,0	1270,0	1918,0	3123,0	3991,0
Valuvuus (s/100 g)	100	100	100	19,87	11,27	7,53
Koheesio	2,58	0,82	0,12	0,17	0,15	0,03
Valuvuusvakio (FF)	1,82	5,68	35,90	21,65	26,95	24,80
Hausnerin vakio	1,47	1,24	1,42	1,14	1,23	1,09
Tiheys (BD)	0,30	0,42	0,33	0,66	0,75	0,70
Tärytiheys (TD)	0,44	0,52	0,47	0,75	0,92	0,76

Kuvan 15 perusteella erityisen mielenkiintoista on huomata myös erilaisten syöttöruuvien suhde tiheyden ja koheesion arvoihin. CCS-ruuveilla saavutettava enimmäissyöttönopeus

seuraa paljon enemmän tiheyden muutoksia kuin FCS-ruuvien syöttönopeudet. CCS-ruuveilla ainoastaan kaksi jauhetta, ibuprofeeni ja Pearlitol 300 DC, poikkeavat tiheyden ja enimmäissyöttönopeuden lineaarisesta positiivisesta korrelaatiosta, sillä näiden materiaalien syöttönopeudet ovat hieman pienempiä kuin niiden vasemmanpuoleiset, pienempitiheyksiset jauheet. FCS-ruuvien kohdalla taas tiheys ei näytä korreloivan läheskään yhtä voimakkaasti saavutettavan syöttönopeuden kanssa. Nousevan syöttönopeuden ja tiheyden positiivisen korrelaation huomaa kuvassa 15 vertaillen kolmen vasemmanpuoleisen jauheen muodostaman ryhmän (parasetamoli, Avicel PH-102 ja ibuprofeeni) ja kolmen oikeanpuoleisen jauheen muodostaman ryhmän (Tablettose 80, Pearlitol 300, Pharmatose 80) tiheyksiä ja syöttönopeuksia, mutta näiden kahden jauheryhmän sisällä korrelaatio ei ole selvä.

Syöttölaitteella 2 tutkittiin kaikki samat tutkimukset kuin isommalla syöttölaitteella 1, mutta tutkimuskohteina olivat vain ibuprofeeni ja parasetamoli. Ibuprofeenin ja parasetamolin syöttölaitteen 2 ruuvipareilla saavutettavat syöttönopeudet ja syöttönopeuden kasvun lineaarisuus suhteessa ruuvinopeuden kasvuun on esitetty kuvassa 16. Syöttönopeuden kasvu ei ole näillä ruuveilla aivan yhtä lineaarista ruuvien pyörimisnopeuden suhteen, kuin isomman syöttölaitteen 1 ruuveilla, kuten kuvassa 14 oli esitetty. Ruuvit eivät siis täyty yhtä tasaisesti ruuvien eri pyörimisnopeuksilla. Esimerkiksi syötettäessä ibuprofeenia FCS-ruuviparilla 90 %:n ruuvinopeudella jää syöttönopeus sovitettun lineaarisen suoran alle. Syynä voi olla esimerkiksi ibuprofeenin liian hidas tai epätasainen valuminen syöttöastiasta ruuveihin asti, jotta syöttönopeus kasvaisi lineaarisesti.



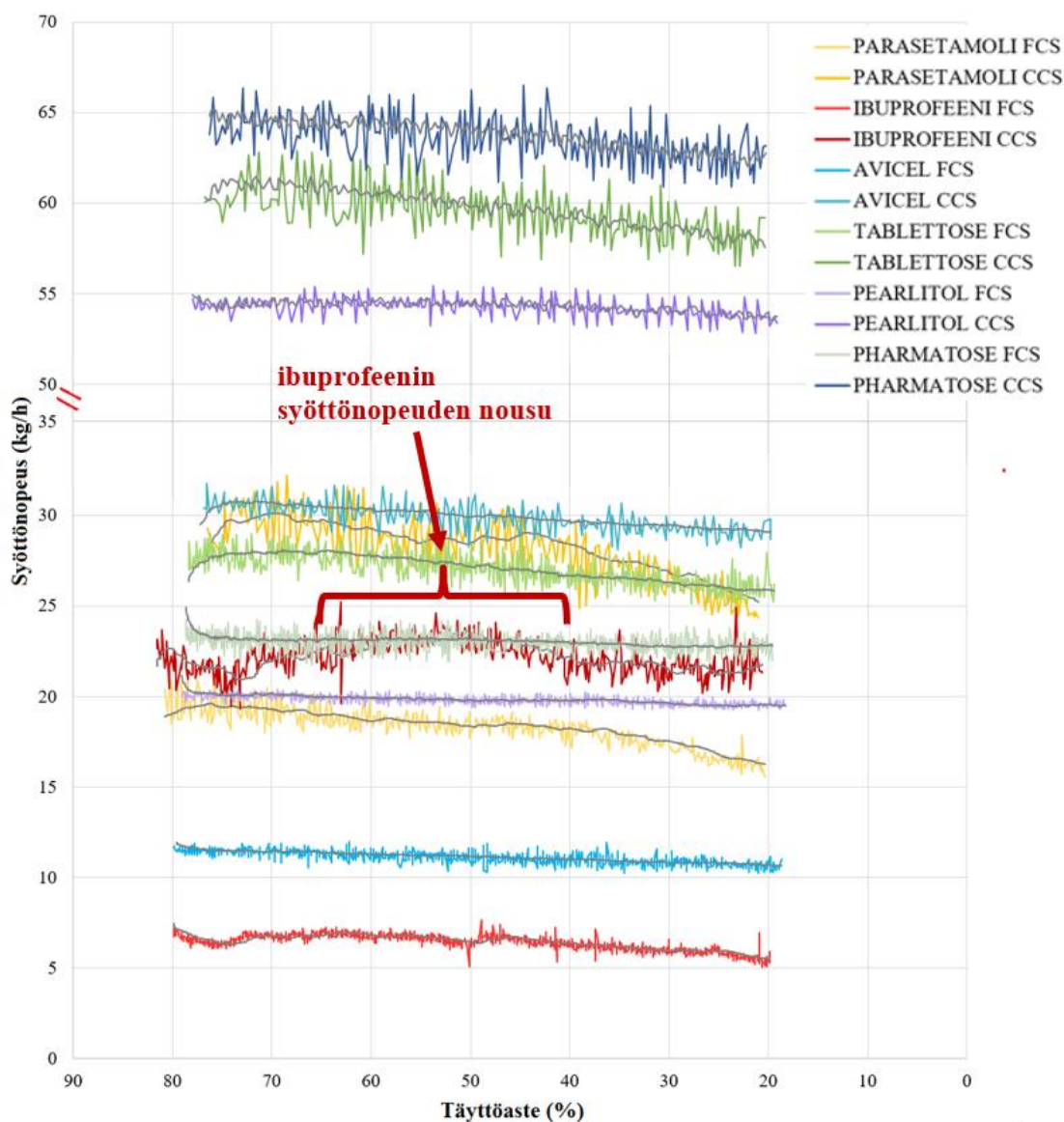
Kuva 16. Syöttölaite 2:n kolmella eri syöttöruuviparilla saavutettavat syöttönopeudet vaihtuvilla ruuvien pyörimisnopeuksilla. Syöttölaitteella 2 tutkittiin vain vaikuttavien aineiden ibuprofeenin (punainen) ja parasetamolin (keltainen) syötettävyyttä. Kuvasta on ympyröity punaisella ibuprofeenin syöttönopeuden asettuminen suoran alapuolelle.

Myös ruuviparin ja syötettävän jauheen yhteisvaikutus enimmäissyöttönopeuteen on huomattava, sillä ibuprofeenin syöttönopeudet kasvavat ruuvien kierteiden välin kasvaessa (kierteiden väli: FAS < FCS < CCS) (kuva 16), kun taas parasetamolilla tilavuudeltaan suurimmalla CCS-ruuviparilla saavutetaan pienin minimi- ja maksimisyöttönopeus. Todennäköisesti parasetamolin alhaisimmat syöttönopeudet tilavuudeltaan suurimmilla ruuveilla johtuvat siitä, ettei parasetamoli ominaisuuksiensa takia pysty pakkautumaan CCS-ruuvien kierteisiin yhtä tehokkaasti kuin muiden ruuvien kierteisiin ja syöttönopeus jää alhaisemmaksi. Yksi syy voisi olla esimerkiksi CCS-ruuvien harvat, laakeat kierteet, kuten oli nähtävissä kappaleessa 6.2 esitetystä taulukossa 3. Parasetamolia mahtuu yhteen tällaiseen kierteeseen enemmän kuin muiden ruuvien kierteisiin, jolloin sen partikkelien välisten kohesiivisten voimien vaikutus voi kasvaa, kun jauhepartikkeleja on enemmän samassa kierrevälissä. Tällöin ruuvit päällystyvät parasetamolilla herkemmin ja parasetamoli voi päällystää ruuvien kierteet lähes täyteen. Tämän seurauksena syöttönopeus laskee ja mahdollisesti lakkaa jopa kokonaan parasetamolikerroksen kasvaessa. Tässä tutkimuksessa ei käytetty kameraa

seuraamaan jauheen syöttymistä tai tarttumista laiteosiin, mikä tulevaisuudessa olisi kuitenkin järkevää tällaisten ongelmien syiden selvittämiseksi. Tähän ilmiöön vaikuttavia ominaisuuksia ei siis pystytty saatujen tulosten perusteella selkeästi määrittämään, vaan ainoastaan arvioimaan mahdollisia syitä.

8.2.2 Syöttöastian täyttöväli

Volumetrinen syöttölaitetutkimusten yhtenä tutkimuskohteena oli myös selvittää toimivat syöttöastian täyttövälit jauhekohtaisesti, koska syöttöastian täytöllä voi olla suurikin vaikutus jauheen gravimetrisen syötön tarkkuuteen (Engisch ja Muzzio 2015). Kuvassa 17 on esitetty kuvassa luetelluilla väreillä tarkkuusvaa'an mittaamat jauheiden syöttönopeuksien muutokset syöttöastian tyhjentyessä syöttölaitteella 1.

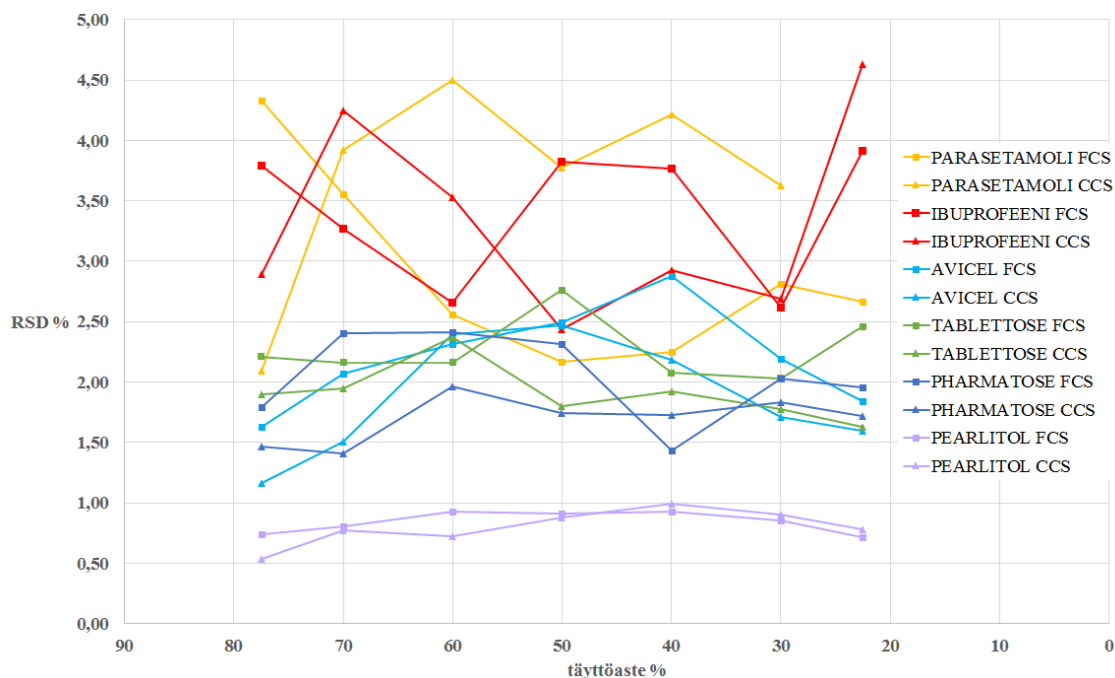


Kuva 17. Syöttölaitteella 1 mitatut syöttönopeuden muutokset syöttöastian tyhjäntyessä vakioruuvinopeudella. Kuvasta on leikattu y-akselilta pois alue 35–50 kg/h tilan säästämiseksi ja tämä on merkitty y-askelille kahdella punaisella katkoviivalla. Kuvaan on havainnollistettu tummanpunaisella ibuprofeenin syöttönopeuden nousu syöttöastian tyhjäntyessä.

Kuvan 17 perusteella voidaan päätellä, kuinka tasaisena jauheen tiheys pysyy syöttöastian tyhjäntyessä. Tasaisen loivasti laskeva trendi syöttönopeudessa on odotettavissa syöttöastian pinnalla olevan jauheen puristaessa pohjalla olevaa jauhetta ja erityisesti jauheilla, joilla on suurempi kokoonpuristuvuus. Erityisesti parasetamolilla syöttönopeuden lasku on aluksi tasaisempaa, mutta laskee jyrkemmin täyttöasteen

laskiessa noin 40 prosenttiin ja sen alle. Kun tällainen tietty piste on havaittavissa syöttönopeuden laskevassa trendissä, voidaan päätellä, että joko parasetamolien valuminen syöttöastiasta ruuveihin hidastuu tai ruuvien täyttymismahdollisuus pienenee selkeästi tämän pisteen jälkeen. Parasetamolilla syynä voi olla jo aiemmin mainittu mahdollinen jauheen tarttuminen laiteosiin. Ibuprofeenilla taas on nähtävissä jopa syöttönopeuden nousua (merkitty kuvaan punaisella nuolella) FCS-ruuvipareilla syöttöastian täyttövälillä 70–50 %. Tämä viittaa ibuprofeenin tiheyden epätasaisiin muutoksiin syöttöastiassa, mikä voi aiheuttaa epätarkkuutta jauheen gravimetrisessä syötössä. Muilla jauheilla syöttönopeus pysyy tasaisena tai laskee tasaisesti. Kuvassa on värillisten tarkkuusvaa'an mittaamien syöttönopeuksien alle harmailla suorilla merkittyinä syöttönopeudet, jotka laiteohjelmisto mittasi tutkimusten aikana. Kuten kuvasta nähdään, on harmaissa kuvaajissa nähtävissä paljon vähemmän syöttönopeuden vaihtelua kuin todellisissa, värillisissä kuvaajissa. Tämä selkeyttää eroa todellisen syöttönopeuden ja laitteen näyttämän, lasketun ja suodatetun syöttönopeuden välillä. Tämä kuvaa syytä sille, miksei tutkimuksessa käytetty laitteiston näyttämää syöttönopeutta, vaan tutkimusasetelmassa käytettiin tarkkuusvaakaa syöttönopeuden määrittämiseen.

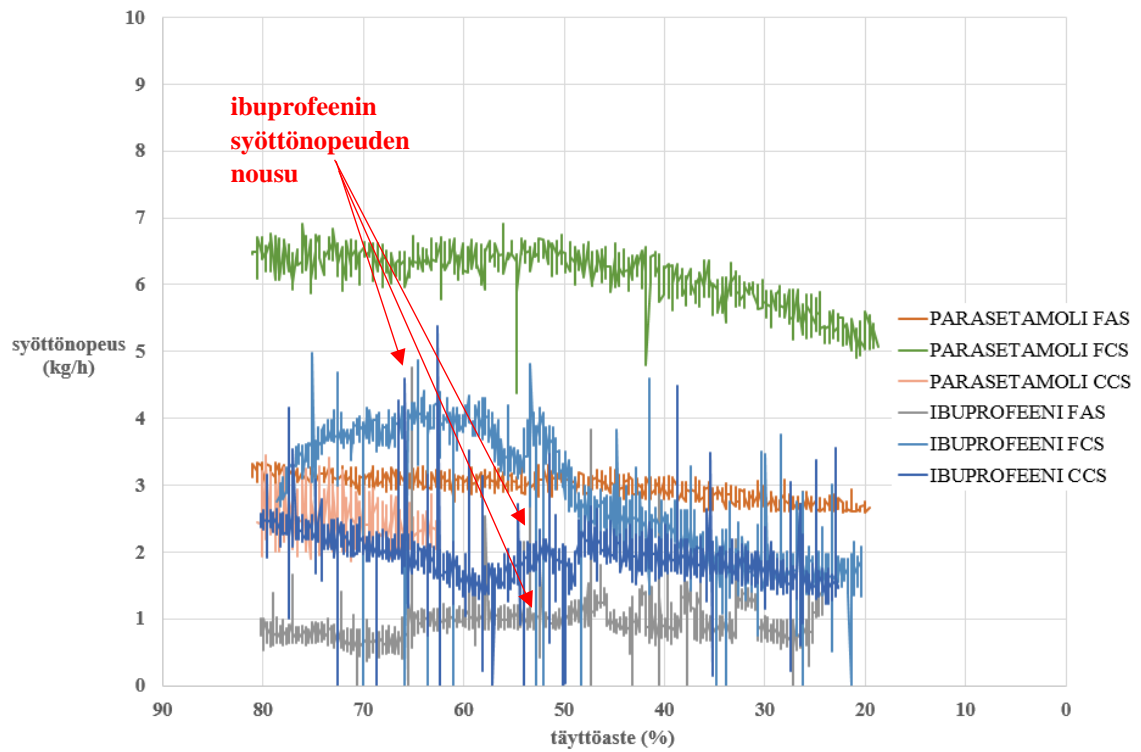
Sen lisäksi, että jauheen tiheyden muutoksia syöttöastiassa ja syöttönopeuden muutoksia arvioitiin kuvan 17 perusteella, arvioitiin tässä tutkimuksessa toimivaa syöttöastian täyttöväliä myös määrittämällä syöttönopeuden suhteellinen keskihajonta astian eri täyttöasteilla (kuva 18). Vaikka kuvassa 17 näkyy myös syöttönopeuden hetkellistä vaihtelua, ei kuva ota kantaa syöttönopeuden vaihtelun suhteelliseen suuruuteen. Suhteellinen keskihajonta auttaa vielä tarkemmin määrittämään toimivan täyttövälin eri jauheille, koska suhteellisen keskihajonnan odotettiin pysyvän hetkellisesti samana sekä volumetrisen että gravimetrisen käytön aikana samalla jauheella. Vaikka gravimetrisessä käytettävässä ruuvinopeus voikin vaihdella ja näin syöttönopeuden suhteellinen keskihajonta pysyä alhaisempana kuin volumetrisessä käytettävässä vakioruuvinopeudella, ei vaihtelun odotettu olevan tutkittujen 10 prosentin täyttöväliden aikana ja välillä niin suurta, että se johtaisi syöttönopeuden suhteellisen keskihajonnan täysin eri suuruusluokan muutoksiin. Siksi tämän osatutkimuksen tuloksia pidettiin riittävän luotettavina arvioimaan sopivaa täyttöväliä jauheille.



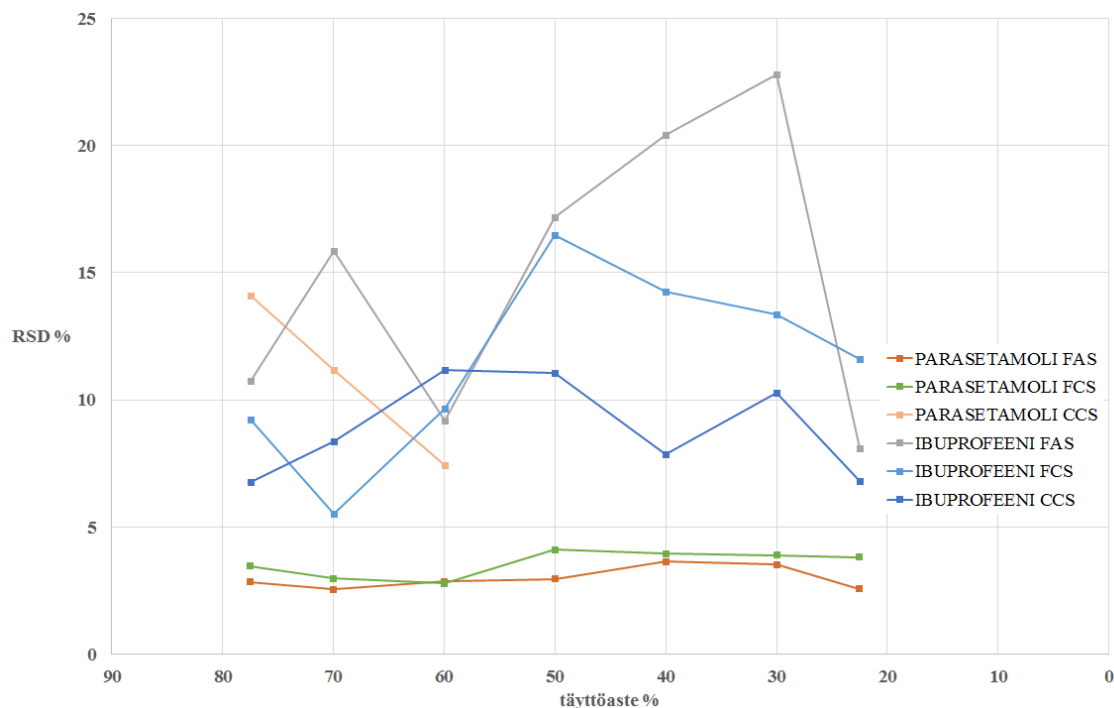
Kuva 18. Syöttölaitteen 1 syöttönopeuden tarkkuuden (RSD %) muutokset syöttöastian tyhjentyessä. Yksittäinen syöttönopeuden tarkkuuden lukema on määritetty alku ja loppupäässä 5 prosentin (80–75 %/25–20 %) ja keskiosassa 10 prosentin täyttöväleille (esimerkiksi 75–65 %) ja merkitty kuvaan täyttövälin keskipisteen kohdalle.

Kuvasta 18 nähdään, että erityisesti Pearlitol 300 DC:n suhteellinen keskihajonta (RSD %) pysyy molemmilla ruuvipareilla alle yhden prosentin täyttövälillä 20–80 % eli maksimaalinen syöttöastian käyttökapasiteetti sille on mahdollinen. Myös muilla apuaineilla suhteellinen keskihajonta pysyy lähes koko ajan noin 2,5 prosentissa, joten niissäkin päädyttiin käyttämään maksimaalista täyttöväliä gravimetrisissä tutkimuksissa. Ibuprofeenilla ja parasetamolilla huomattiin olevan selkeästi korkeimmat ja enemmän vaihtelevat suhteelliset keskihajonnat, vaikka ne pysyivät viiden prosentin alapuolella (kuva 18). Todennäköisenä syynä näille eroille voidaan pitää ibuprofeenin ja parasetamolien huonompia valumisominaisuuksia, erityisesti esimerkiksi korkeampaa koheesiota, sillä jauheiden huomattiin tarttuvan laiteosiin selkeästi enemmän kuin muiden neljän tutkittavan jauheen.

Määritettäessä ibuprofeenin ja parasetamolin toimivaa täyttöväliä syöttölaitteella 2, tulokset olivat kuitenkin selkeästi huonompia (kuvat 19 ja 20) kuin syöttölaitteella 1.



Kuva 19. Syöttölaitteella 2 mitatut ibuprofeenin ja parasetamolin syöttönopeuksien muutokset syöttöastian tyhjentyessä vakioruuvinopeudella.



Kuva 20. Syöttölaitteen 2 syöttönopeuden tarkkuuden (RSD %) muutokset syöttöastian tyhjentymässä.

Sekä ibuprofeenilla että parasetamolilla syöttönopeuden vaihtelu oli paljon suurempaa syöttölaitteella 2, joka näkyy vaihtelevina piikkeinä kuvassa 19 ja korkeina suhteellisen keskihajonnan arvoina kuvassa 20. Ibuprofeenilla syöttönopeus ja sen suhteellinen keskihajonta oli erittäin epätasaista kaikilla kolmella ruuviparilla. Ibuprofeeni oli jauheena melko paakkuista, mikä voi johtaa jauheen epätasaiseen valumiseen syöttöastiasista syöttöruuveihin ja yhtenä tekijänä vaikuttaa sen vaihtelevaan syöttönopeuteen. Tutkittaessa tarkemmin kuvaa 19, nähdään, että myös syöttölaitteella 2 ibuprofeenin syöttönopeus nousi hetkittäin kaikilla ruuveilla syöttöastian tyhjentymässä (merkitty kuvaan punaisilla nuolilla). Koska samankaltaisia tuloksia oli nähtävissä molemmilla syöttölaitteilla eikä vain toisella, voidaan päätellä, että epätasainen syöttönopeus johtuu ibuprofeenin kohdalla enemmän materiaaliominaisuuksista kuin syöttölaitteiden asetuksista.

Parasetamolin syöttäminen syöttölaitteen 2 FAS- ja FCS- ruuvipareilla oli tasaista, mutta CCS-ruuviparilla (harvat koveraruuvit) syöttäminen jouduttiin keskeyttämään, koska

jauheen valuminen ruuveista loppui kokonaan. CCS-ruuvien huono täyttyminen parasetamolilla huomattiin jo kuvan 16 perusteella, kun niillä saavutettavat syöttönopeudet jäivät alhaisiksi. Tässä tutkimusvaiheessa jauhetta syötettiin ajallisesti paljon pidempään kuin aiemmassa tutkimusvaiheessa ja siksi jauheen valumisen loppuminen ei ollut yllättävää. Tämän seurauksena ruuvipari päätettiin jättää pois parasetamolin gravimetrisista tutkimuksista, koska gravimetrisissa tutkimuksissa jauheen syöttönopeuden hidastuessa ruuvinopeus lähtisi nousemaan ja saattaisi nousta jopa 100 prosenttiin. Tällöin olisi riski, että laite ylikuumenee, joten ruuvit jätettiin tutkimatta parasetamolin kohdalla laitteen turvallisen käytön varmistamiseksi.

Täyttövälitutkimusten tulosten perusteella (kuvat 17–20) päädyttiin käyttämään taulukon 8 mukaisia täyttövälejä gravimetrisissa syöttölaitetutkimuksissa. Ibuprofeenilla ja parasetamolilla haluttiin käyttää samoja täyttövälejä keskenään ja sen lisäksi molemmilla syöttölaitteilla kaikilla ruuvipareilla, jotta tuloksia voitaisiin paremmin vertailla. Ibuprofeenin syöttölaite 2:lla saadut RSD %-arvot olivat vaihtelevia ja korkeita, kun taas parasetamolilla olisi tulosten perusteella toiminut täyttöväli 20–80 %. Näiden perusteella päätettiin käyttää täyttöväliä 40–80 % sekä ibuprofeenilla että parasetamolilla.

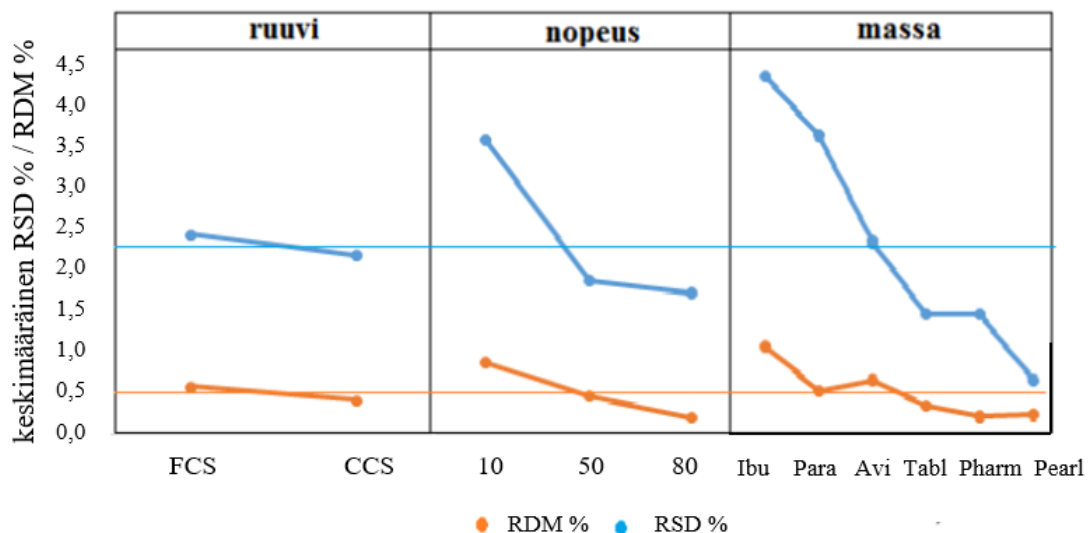
Taulukko 8. Gravimetrisiin syöttötutkimuksiin soveltuvat täyttövälit eri materiaaleille volumetristen tutkimusten tulosten perusteella.

Materiaali	Täyttöväli (%)
Parasetamoli	80–40
Ibuprofeeni	80–40
Avicel PH-102	80–20
Tablettose 80	80–20
Pharmatose 80	80–20
Pearlitol 300 DC	80–20

Materiaaleille määritetyt toimivat täyttövälit ja niiden korrelaatio materiaalien ominaisuuksien kanssa vastaavat pääasiassa kirjallisuuden perusteella tehtyjä havaintoja (Van Snick ym. 2017; Escotet-Espinoza ym. 2018). Kuten on nähtävissä tämänkin tutkimuksen tuloksista, voidaan paremmin valuvilla materiaaleilla, joilla on alhainen kokoonpuristuvuus, käyttää usein laajempaa täyttöväliä, kuin kohesiivisilla, puristuvilla materiaaleilla.

8.3 Gravimetriset syöttölaitetutkimukset

Kuvassa 21 on kuvattu yksinkertaistetussa muodossa syöttölaitteen 1 laiteasetusten ja materiaalin vaikutukset syöttölaitteilla mitattuihin keskimääräisiin RSD %- ja RDM %- arvoihin, jotta nähdään, millä muuttujista on suurin vaikutus. Muuttujia ovat käytetty ruuvipari, ruuviparin pyörimisnopeus sekä syötettävä jauhe (massa). Kuvaan on merkattu myös kaikilla jauheilla ja asetuksilla mitattujen arvojen keskiarvosuorat. Syöttölaitteen 2 tuloksista ei tehty samanlaista vertailua.



Kuva 21. Suhteellisen keskihajonnan (RSD %) ja syöttönopeuden suhteellisen eron ohjausarvoon (RDM %) päävaikutuskuvaajat, syöttölaite 1. Kuvassa on esitetty ruuvien, nopeuden ja massan vaikutukset RSD %:n ja RDM %:n muutoksiin.

Kuten kuvasta 21 näkee, ei ruuviparin vaikutus syötön tarkkuuteen ole kovinkaan merkitsevä syöttölaitteella 1, sillä sekä suhteellisen keskihajonnan että syöttönopeuden eron ohjausarvoon arvot pysyvät lähes vakiona ruuviparista riippumatta. Tämä huomio eroaa volumetrinen tutkimusten tuloksista, joissa ruuviparilla oli suurikin merkitys tuloksiin, erityisesti enimmäissyöttönopeuteen. Myös kirjallisuuden mukaan ruuviparilla voi olla merkittävä vaikutus saavutettavaan syöttönopeuden tarkkuuteen, joten tämä tulos ei ole täysin yhteneväinen kirjallisuuden kanssa. Syynä tähän voi olla, että tutkittavien jauheiden ja ruuviparien määrä on niin suppea, ettei ruuvien vaikutukset tule selkeästi esiin. Jos tutkittavana olisi laajemmin ominaisuuksiltaan erilaisia materiaaleja, voisi ruuvien vaikutus syöttönopeuden tarkkuuteen olla myös erilainen.

Hidas ruuvien pyörimisnopeus (10 %) vaikuttaa tarkkuutta huonontavasti, erityisesti suhteellinen keskihajonta on selkeästi korkeampi alhaisella ruuvinopeudella kuin korkeammilla ruuvinopeuksilla (kuva 21). Kirjallisuudessakin on yleisesti todettu, että syöttönopeuden kasvaessa syöttönopeuden tarkkuus paranee (Kehlenbeck ja Sommer 2003; Vanarase ja Muzzio 2011; Van Snick ym. 2017; Wang ym. 2017).

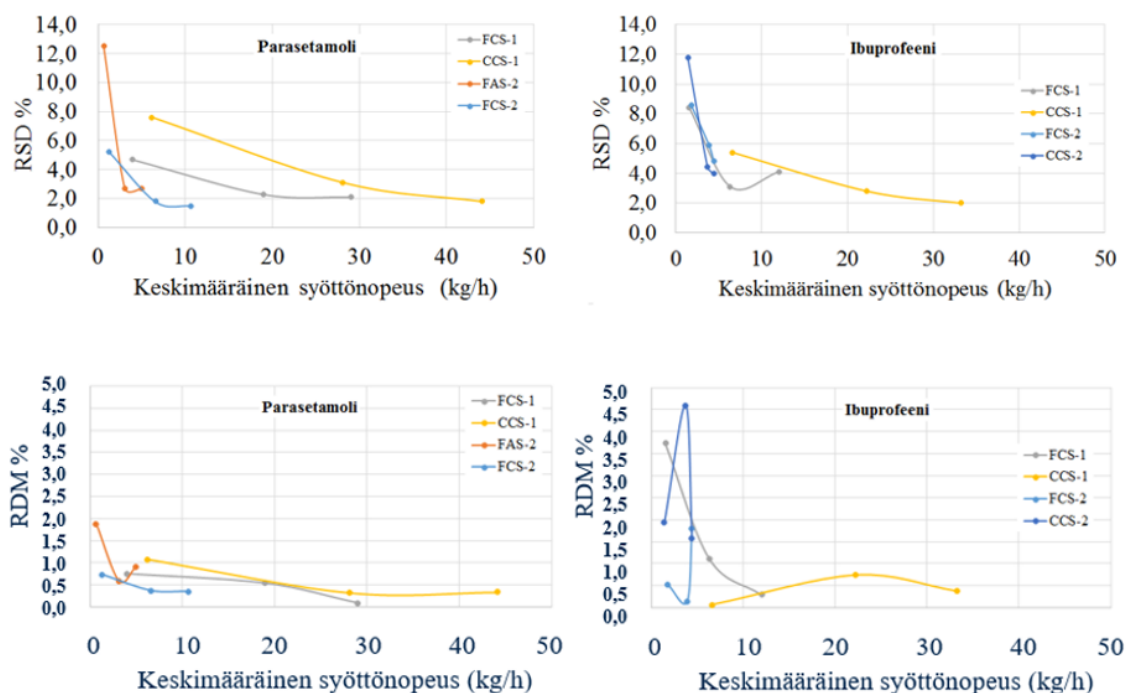
Myös materiaaliominaisuuksilla on selkeä vaikutus gravimetrisen syötön tarkkuuteen syöttölaitteella 1, kuten kuvan 21 massa-kohdasta nähdään. Kirjallisuudessa on todettu, että esimerkiksi pieni partikkelikoko, alhainen tiheys, korkea kohesiivisuus, korkea kokoonpuristuvuus sekä pieni valuvuusvakio ovat ominaisuuksia huonosti valuville jauheille ja nämä ominaisuudet ennakoivat haasteita materiaalin syötössä (Vanarase ja Muzzio 2011; Engisch ja Muzzio 2012; Engisch ja Muzzio 2014; Engisch ja Muzzio 2015; Falk ym. 2015; Van Snick ym. 2017; Wang ym. 2017). Myös tässä tutkimuksessa epätarkimpia tutkimustuloksia saatiin erityisesti ibuprofeenilla ja parasetamolilla, mutta myös esimerkiksi Avicel PH-102:lla, joihin edellä mainitut haasteita ennakoivat ominaisuudet ovat yhdistettävissä.

Syötettäessä ibuprofeenia syöttölaitteen 2 FAS-ruuveilla laite pysähtyi itsestään jauheen valuvuusongelmien takia. Ongelmia ei havaittu vielä volumetrisissa tutkimuksissa, kuten

syötettäessä parasetamolia CCS-ruuveilla, mutta gravimetristen tutkimusten aikana syötettäessä ibuprofeenia pidempi aika loppui jauheen valuminen ruuveista jossain vaiheessa kokonaan ja ruuvien pyörimisnopeus nousi aivan enimmäisnopeuksiin. Tutkittaessa tilannetta tarkemmin huomattiin, että ruuvien kierteet olivat peittyneet paksulla ibuprofeeni-kerroksella eikä jauhe irronnut niistä ennen kuin ruuvit irrotettiin laitteesta ja jauhe harjattiin pois. Tämä tulos, että ibuprofeeni valuu koveraruuveista (FCS, CCS), mutta ei kairaruuveista (FAS), tukee kirjallisuudessa tehtyjä havaintoja, että kohesiiviset jauheet valuvat usein paremmin itsestään puhdistuvista koveraruuveista (Engisch ja Muzzio 2012; Engisch ja Muzzio 2014). Kuten ibuprofeenin ja parasetamolin syöttötuloksista voidaan kuitenkin päätellä, ei täysin suoraa yhteyttä voida nähdä jauheen kohesiivisuuden ja koverien ruuvien paremman toimivuuden välillä, sillä parasetamolin valuminen taas FAS-ruuveista onnistui, mutta CCS-ruuveista ei.

Koska syöttölaitteella 2 ainoastaan FCS-ruuveilla pystyttiin syöttämään sekä ibuprofeenia että parasetamolia, ei sen tuloksista koottu kuvan 21 kaltaista päävaikutuskuvaajaa. Kuvaajassa ibuprofeenin ja parasetamolin yksittäiset tulokset olisivat vaikuttaneet niin paljon päävaikutusten arvoihin, että kuvaaja olisi ollut harhaanjohtava yleistys ruuviparin, ruuvinopeuden ja materiaalin vaikutuksista syöttölaite 2:lla saavutettaviin suhteellisiin keskihajontoihin ja syöttönopeuden eroavaisuuksiin ohjausarvosta. Ibuprofeenin ja parasetamolin gravimetristen syöttölaitetutkimusten tuloksia on kuitenkin esitetty kuvassa 22.

Kuvassa 22 on esitetty yksityiskohtaisemmin ibuprofeenin ja parasetamolin syöttönopeuksien tarkkuutta (RSD %) sekä syöttönopeuden ja ohjausarvon eron suuruutta (RDM %) eri nopeuksilla ja laiteasetuksilla molemmilla syöttölaitteilla. Ibuprofeenilla ja parasetamolilla syöttönopeus kasvoi lineaarisesti ruuvinopeuden kasvaessa, joten alhaisinta syöttönopeutta merkkava piste tarkoittaa 10 %:n ruuvinopeutta, keskimäinen 50 %:n ja korkeinta syöttönopeutta merkkava piste 80 %:n ruuvinopeutta.

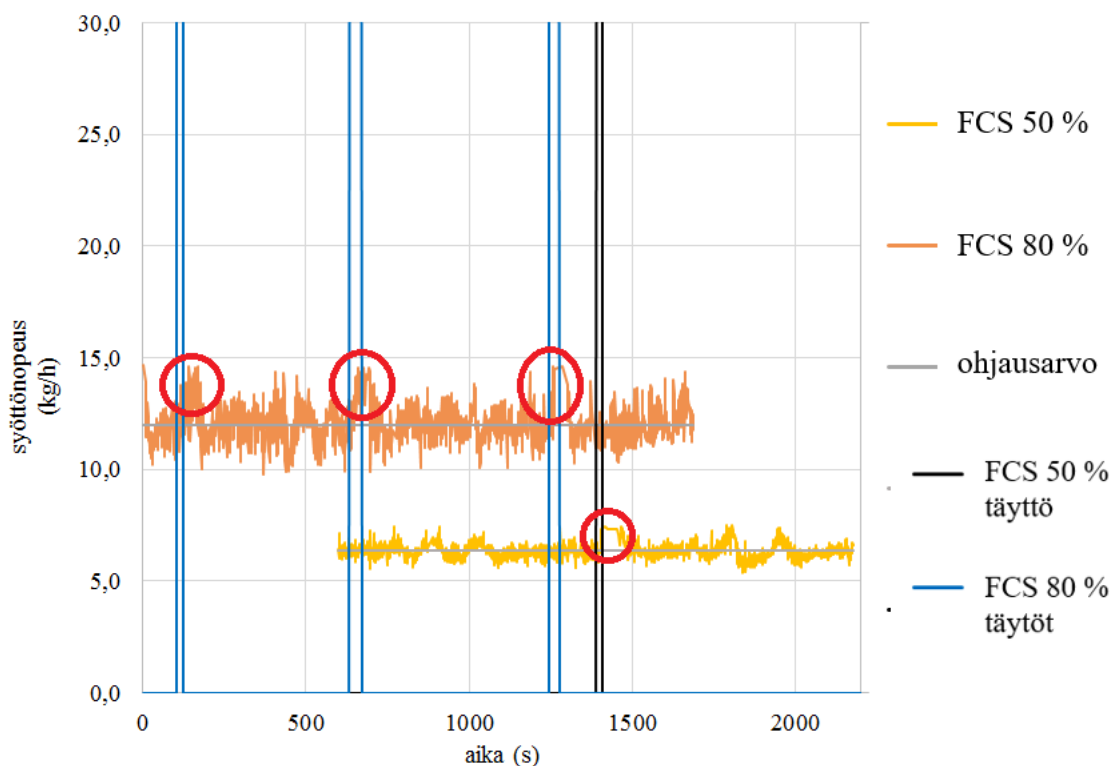


Kuva 22. Parasetamolin ja ibuprofeenin syöttönopeuksien tarkkuudet (RSD % ja RDM %). FCS-1 ja CCS-1 ruuviparit ovat syöttölaitteen 1 ruuvit ja FAS-2, FCS-2 ja CCS-2 syöttölaitteen 2 ruuvit.

Kuten kuvasta 22 voi nähdä, ovat ibuprofeeni ja parasetamoli erittäin haastavia jauheita syöttää, sillä niiden suhteellinen keskihajonta laskee alimmillaankin vain noin kahteen prosenttiin. Kuten kappaleessa 4.4 mainittiin, voidaan gravimetrisellä syöttölaitteella saavuttaa jopa 0,2 prosentin syöttötarkkuus. Ibuprofeenin ja parasetamolin syötettävyyttä tutkituilla laiteasetuksilla ei siis saavuta optimaalisimpia lukemia. Kuvan 22 kuvaajien perusteella voitaisiin valita sopivin käytettävä ruuvipari tutkituille jauheille halutun syöttönopeuden perusteella. Kuvasta voitaisiin ensin tarkistaa, pystyykö laitteisto haluttuun syöttönopeuteen ollenkaan tutkittavan jauheen kohdalla. Kun syöttönopeus, jolla jauhetta haluttaisiin syöttää olisi päätetty, voisi kuvista katsoa ruuviparit, jotka pystyvät haluttuun syöttönopeuteen ja valita näistä sen, jolla todellisen syöttönopeuden suhteellinen keskihajonta olisi pienin ja syöttönopeus pysyisi lähimpänä asetettua ohjausarvoa. Esimerkiksi parasetamolilla noin 10 kg/h kannattaisi syöttää syöttölaitteella 2 FCS –ruuviparilla (sininen kuvaaja), kun taas 10–30 kg/h syöttölaitteen 1 FCS-ruuviparilla (harmaa) ja sitä suuremmat CCS-ruuviparilla (keltainen). Syötettäessä ibuprofeenia alhaisilla syöttönopeuksilla (0–5 kg/h) kannattaisi päätös ruuvivalinnasta

tehdä tapauskohtaisesti. Tulosten perusteella ibuprofeenia kannattaisi pyrkiä syöttämään 20–35 kg/h, jolloin saavutettaisiin kaikista paras syötön tarkkuus syöttölaitteen 1 CCS-ruuviparilla.

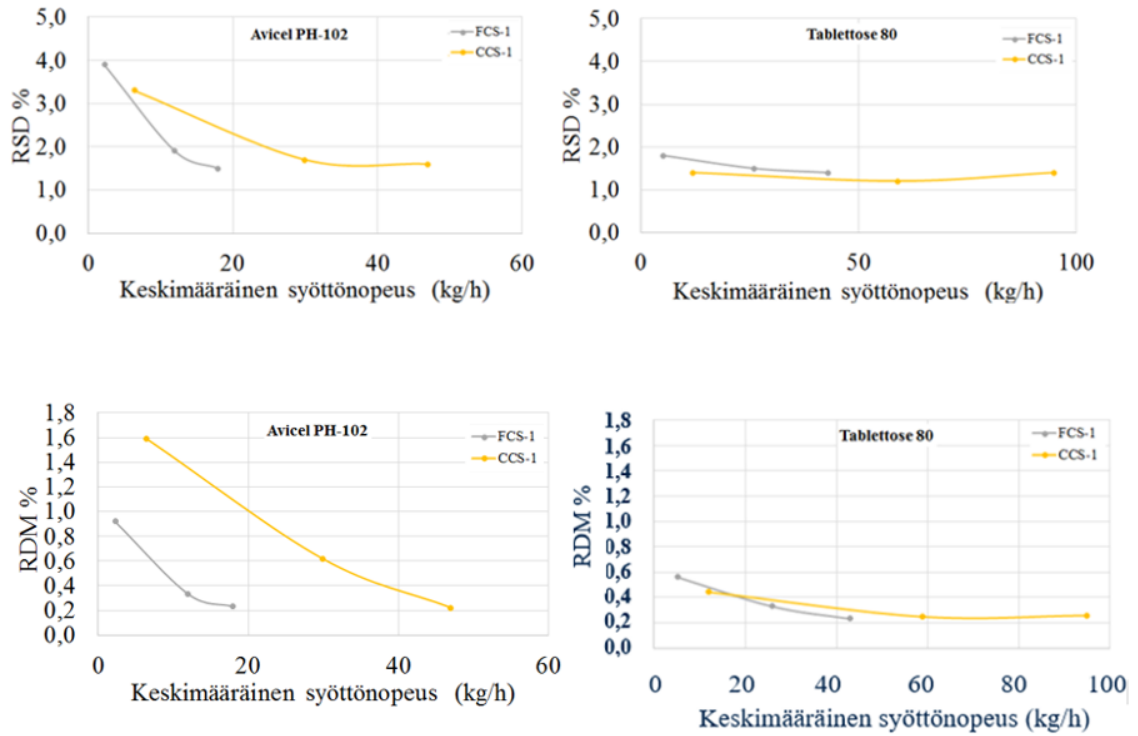
Kuvasta 22 huomaa myös, että parasetamolilla suhteellinen keskihajonta laskee kaikilla ruuvipareilla syöttönopeuden kasvaessa ja ibuprofeenillakin melkein kaikilla, mutta ibuprofeenilla syöttölaitteen 1 FCS-ruuveilla suhteellinen keskihajonta nousee ruuvinopeuden noustessa 50 prosentista 80 prosenttiin. Nousu saattaa olla seurausta esimerkiksi siitä, että syötettäessä ibuprofeenia korkeimmalla syöttönopeudella, piti syöttöastia täyttää kaksi kertaa enemmän kuin keskinopeudella syötettäessä. Kuvassa 23 on kuvattu, kuinka ibuprofeenia syötettäessä syöttönopeus saattoi hetkellisesti nousta jopa 25 % syöttönopeuden keskiarvoon nähden. Tämä on niin suuri virhe, ettei tulosten käsittelykään välttämättä pystynyt poistamaan täyttöjen vaikutusta kokonaan, joten suurempi määrä täyttöjä saattoi vaikuttaa laskettuun suhteelliseen keskihajontaan. Pääasiassa ibuprofeenin ja parasetamolin tulokset ovat kuitenkin samansuuntaisia, joten niiden kohdalla samankaltaiset fysikaaliset ominaisuudet näyttävät johtavan samankaltaisiin valuvuuksiin syöttölaitteista ja saavutettaviin syöttönopeuksien tarkkuuksiin.



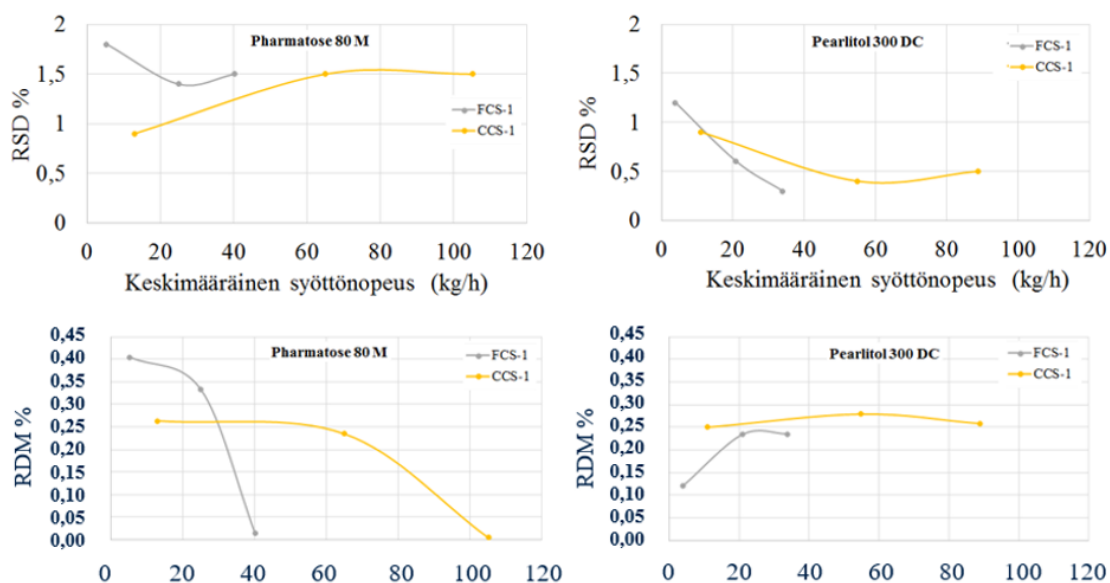
Kuva 23. Ibuprofeenin syöttönopeuden vaihtelu tutkimuksen aikana. Syötettäessä ibuprofeenia 6,4 kg/h, joka vastasi noin 50 % ruuvien pyörimisnopeutta, tutkimusdata alkaa vasta noin 600 sekunnin kohdalta, koska laitteessa oli teknisiä ongelmia tutkimuksen alussa. Ympyröidyt kohdat kuvaavat syöttönopeuden merkittävää kasvua aina syöttöastian täytön kohdalla.

Kuvassa 24 on esitetty toisen materiaaliparin, mikrokiteisen selluloosan, Avicel PH-102, ja laktoosin, Tablettose 80, RSD %- ja RDM % -arvot. Kappaleessa 7.3 pohdittiin materiaalien soveltuvuutta materiaalipariksi, koska jauheiden valuvuusominaisuudet vaikuttivat olevan hieman erilaiset erityisesti pääkomponenttianalyysin tulosten perusteella. Tämä näkyy tuloksissa jonkin verran, kun vertaa Avicel PH-102:n ja Tablettose 80:n tulosten yhtenevääisyyttä muiden materiaaliparien tulosten yhtenevääisyyden kanssa. Kuten kuvista näkee, ovat laktoosilaatu Tablettose 80:n syöttönopeustulokset tarkempia kuin mikrokiteisen selluloosan, Avicel PH-102:n. FCS-ruuvipari on alhaisilla syöttönopeuksilla, noin 45 kg/h asti, selkeästi sopivampi Avicel PH-102:n syöttämiseen, kun taas Tablettose 80:lla CCS-ruuvipari syöttää tarkemmin (RSD %) koko syöttönopeuskapasiteeltaan, kuin mihin FCS-ruuveilla päästään. Tablettose 80 kannattaisi siis syöttää lähes kaikilla nopeuksilla syöttölaitteen 1

CCS-ruuveilla. Ainoastaan tilanteissa, joissa CCS ruuviparilla ei päästä tarpeeksi alhaiseen haluttuun syöttönopeuteen, tulisi valita FCS –ruuvipari.



Kuva 24. Mikrokiteisen selluloosan, Avicel PH-102:n ja Tablettose 80 -laktoosin syöttönopeuksien tarkkuudet (RSD % ja RDM %). FCS-1 ja CCS-1 ruuviparit ovat syöttölaitteen 1 ruuvit.



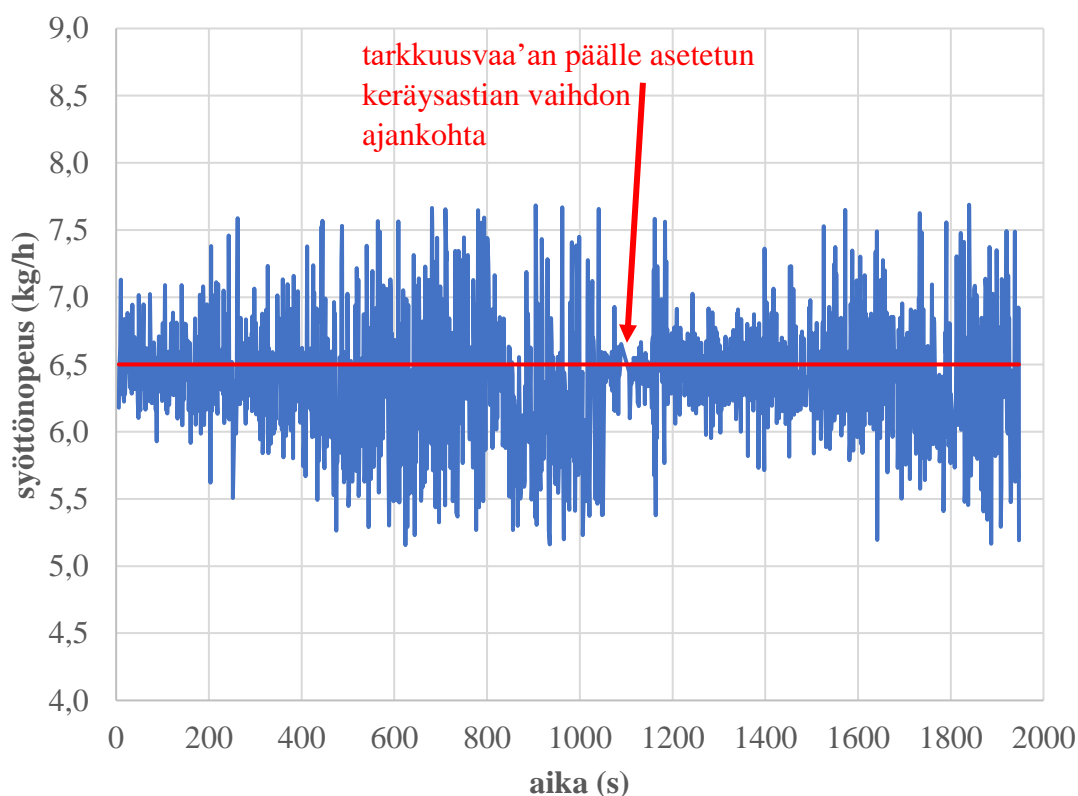
Kuva 25. Pharmatose 80 –laktoosin ja Tablettose 80 –mannitolin syöttönopeuksien tarkkuudet (RSD % ja RDM %). FCS-1 ja CCS-1 ruuviparit ovat syöttölaitteen 1 ruuvit.

Kuvassa 25 on esitetty kolmannen materiaaliparin, laktoosilaatu Pharmatose 80 M:n ja mannitolilaatu Pearlitol 300 DC:n RSD %- ja RDM %-arvot. Näillä kahdella jauheella saavutettiin kaikista tutkituista jauheista tarkimmat syöttönopeudet ja Pearlitol 300 -mannitolilla saavutettiin melkein jopa 0,2 %:n tarkkuus, jonka Hopkins (2006) määritteli erittäin tarkaksi syötöksi. Tämän materiaaliparin jauheiden syöttötutkimusten tulosten arvot olivat myös todella lähellä toisiaan. Jauheiden välinen etäisyys olikin kaikista pienin pääkomponentti- ja klusterianalyyseissä, joka selittää niiden tulosten suurinta samankaltaisuutta. Näilläkin materiaaleilla kuitenkin on eroja tuloksissa, sillä Pharmatose 80:lla CCS-ruuvien tulokset ovat lähes kaikissa tapauksissa alhaisempia kuin FCS-ruuveilla eli sitä kannattaisi syöttää aina CCS-ruuviparilla ja valita FCS-ruuvipari ainoastaan, jos Pharmatosea tarvitsisi syöttää noin 15 kg/h tai sitä alhaisemmilla nopeuksilla. Pearlitol 300 DC:lla tilanne taas on juuri päinvastainen, koska sillä FCS-ruuvipari näyttää tuottavan tarkempaa todellista syöttönopeutta. Yksittäistä syytä näihin eroihin ei voi sanoa tämän tutkimuksen perusteella, mutta pienet erot jauheiden valuvuusominaisuuksissa voivat olla merkittävä tekijä eroihin.

Pharmatose 80 M:llä tuloksista nähdään, että syöttönopeuden kasvaessa suhteellinen keskihajonta kasvaa ja alhaisin suhteellinen keskihajonta saavutetaan CCS-ruuvien 10 prosentin ruuvien pyörimisnopeutta vastaavalla syöttönopeudella, joka on noin 15 kg/h. Pharmatose 80 M oli syöttölaitetutkimuksiin valituista jauheista mitattujen ominaisuuksien perusteella parhaiten valuva (taulukko 7). Erityisen hyvän valuvuutensa takia Pharmatose saattaa solahtaa ruuvien läpi nopeammin kuin sen pitäisi, erityisesti ruuvien pyöriessä korkeilla nopeuksilla. Tästä aiheutuvaa syöttönopeuden heilahtelua saattaisi pystyä parantamaan esimerkiksi jauheen poistoaukon seulalla, joka voisi hieman hidastaa ja tasoittaa jauheen valumista syöttöruuveista. Tällöin hyvin valuvalla jauheella, kuten Pharmatosella olisi enemmän aikaa pakkautua tasaisesti ruuvien kierteisiin, mikä voisi lisätä syöttönopeuden tarkkuutta. Useimmiten kuitenkin ruuvien hidas pyörimisnopeus aiheuttaa suurempaa syöttönopeuden epätarkkuutta, kuten on nähtävissä kaikkien edellä esitettyjenkin tulosten perusteella. Yksi syy tähän voi olla jauheen valuminen ruuveista pulsseina. Tämä tarkoittaa, että jauhe pakkautuu ruuvien kierteisiin ja valuu niistä aina ruuvien hitaasti kääntyessä, jolloin hidas liike aiheuttaa jauheen valumisen pulsseina. Ongelma on usein merkittävämpi erityisesti hyvin valuvilla jauheilla sekä harvakierteisillä ruuveilla. Selkeää johtopäätöstä epätarkemman syöttönopeuden aiheutumisesta hyvin valuvan jauheen ja ruuvien hitaan pyörimisnopeuden yhteisvaikutuksesta ei kuitenkaan voida tehdä, sillä erityisen hyvin valuvalla laktoosilaadulla Pharmatose 80 tilanne oli juuri päinvastainen (Engisch ja Muzzio 2014).

Toinen syy epätarkkaan ja ohjausarvosta eroavaan syöttönopeuteen voi olla myös mittausten menetelmissä. Esimerkiksi Avicel PH-102:n mitatut sekä RSD %- että RDM % -lukemat ovat melko korkealla (kuva 24). Kuvassa 26 on esitettyinä Avicel PH-102:n syöttötutkimuksen data syötettäessä jauhetta syöttölaite 1:llä, CCS-ruuviparilla 6,5 kg/h (noin 10 % rpm). Kuten kuvasta 26 voidaan nähdä, vaihtelee Avicel PH-102:n syöttönopeus ohjausarvon molemmiin puolin melko tasaisesti, noin ± 1 kg/h. Syynä tähän voi olla esimerkiksi jo mainittu ruuvien hidas pyörimisnopeus ja sitä seuraava pulssittainen valuminen. Kuvassa on kuitenkin tämän lisäksi merkittynä myös tarkkuusvaa'an päällä olleen keräysastian tyhjennyksen ajankohta. Avicelin syöttönopeuden heilahtelu näyttää kasvavan, mitä täydemmäksi keräysastia täyttyy.

Tyhjennettäessä astia syöttönopeuden vaihtelu taas hetkellisesti pienenee ja alkaa tasaisesti kasvaa, kun keräysastiaan valuu enemmän jauhetta. Tämä siis viittaa siihen, että keräysastiaan kertyvä jauhekeko murtuu usein, mikä aiheuttaa häiriötä tarkkuusvaa'an mittaamaan massan vaihteluun ajan suhteen ja aiheuttaa häiriötä tutkimuksen tuloksiin. Tässä tutkimuksessa ei ollut käytössä videokameraa kuvaamassa jauheen syöttymistä, minkä takia ei voida tehdä täysin suoraa johtopäätöstä siitä, että keräysastian täyttyminen olisi ainoa syy Avicel PH-102:n korkeammille RSD- ja RDM -arvoille. Tämä tekijä kuitenkin tulisi huomioida, jos tutkimuksia tehtäisiin lisää, koska jauheen käyttäytymisellä keräysastiassa ei tulisi olla vaikutusta tutkittaviin tarkkuuden arvoihin



Kuva 26. Avicel PH-102:n syöttönopeus syötettäessä syöttölaitteella 1 CCS-ruuviparilla. Ohjausarvo 6,5 kg/h (n. 10 % rpm) on merkitty kuvaan punaisella ja todellinen mitattu syöttönopeus sinisellä. Punaisella nuolella on merkitty tarkkuusvaa'an päälle asetetun keräysastian vaihdon ajankohta.

Edellä esitetyn mittausten menetelmän mahdollisen vaikutuksen lisäksi oli myös muita gravimetristen tutkimusten tuloksiin mahdollisesti vaikuttavia virhelähteitä havaittavissa. Jo syöttötutkimuksien aikana oli joissain tuloksissa selkeästi nähtävissä syöttöastian täytön vaikutus syöttönopeuden tarkkuuteen. Tutkittavien jauheiden syöttönopeudet vaihtelivat paljon jauheiden välillä, mikä vaikutti syöttöastian täyttöjen määrään gravimetrisen tutkimuksen aikana. Myös täytön ajallinen kesto vaihteli paljon jauheiden välillä: silmämääräisesti paremmin valuvat materiaalit valuivat täyttösuppilosta syöttöastiaan vaivattomasti ja nopeasti, kun taas huonommin valuvien, erityisesti ibuprofeenin ja parasetamolin, valumista joutui avustamaan tärisyttämällä täyttösuppiloa manuaalisesti pehmeäkantisella vasaralla. Oletettavasti näistä jauheiden valumisen eroista johtuen, myös syöttönopeuden tasaantuminen takaisin ennen täyttöä havaitulle keskimääräiselle tasolle vei eri jauheilla eri pituisen ajanjakson. Syöttöastian täyttöä tulisi tutkia lisää ja sen täyttö optimoida jauhekohtaisesti. Jos syöttöastian optimaalista täyttöstrategiaa pystyttäisiin kuvaamaan jollain yhdellä vasteella, vastaavasti kuin syöttönopeuden tarkkuutta RSD- ja RDM-prosenttilukuarvoilla, helpottaisi se kokonaisuudessaan jauheen syötön tarkkuuden optimointia. Tämä voi olla kuitenkin haastavaa, sillä sopiva täyttöväli saattaa vaihdella myös eri ruuveilla syötettäessä.

Mielenkiintoinen huomio kuvien 22, 24 ja 25 tuloksista on myös se, että gravimetrisissä tutkimuksissa saavutetut suhteelliset keskihajonnat ovat erittäin lähellä kappaleen 8.2.2 kuvissa 18 ja 20 esitettyjä volumetristen tutkimusten perusteella määritettyjä suhteellisia keskihajontoja. Tätä yhteyttä on havainnollistettu taulukolla 9, johon on kerätty suhteellisten keskihajontojen arvot syötettäessä jauhetta volumetrisesti ruuvien pyöriessä 50 prosentin pyörimisnopeudella ja syöttöastian tyhjentyessä täydestä tyhjäksi sekä saavutettu suhteellinen keskihajonta syötettäessä jauheita gravimetrisesti syöttönopeudella, millä ruuvit pyörivät keskinopeudella. Tästä voidaan tehdä johtopäätös, että volumetristen tutkimusten perusteella voidaan melko luotettavasti ennustaa myös saavutettavia gravimetristen tutkimusten tuloksia. Tämä voi joissain tapauksissa säästää aikaa, jos jo volumetrisen tuloksen perusteella voidaan päättää, ettei jauheen syöttö gravimetrisestikaan saavuta riittävää tarkkuustasoa.

Taulukko 9. Tutkittujen jauhemateriaalien suhteelliset keskihajonnat (RSD %) syötettäessä jauhetta syöttölaitteen 1 ruuveilla ruuvien pyöriessä noin keskinopeudella sekä volumetrisesti (vol.) että gravimetrisesti (grav.). Kuten taulukosta nähdään, ennakoivat volumetrisesti saavutettavat tarkkuudet hyvin gravimetrisesti saavutettavia tarkkuuksia.

<i>Materiaali</i>	<i>FCS</i>		<i>CCS</i>	
	RSD % vol.	RSD % grav.	RSD % vol.	RSD % grav.
Parasetamoli	2,90	2,30	3,56	3,10
Ibuprofeeni	3,41	3,10	3,34	2,80
Avicel PH-102 (mikrokiteinen selluloosa)	2,20	1,90	1,86	1,70
Tablettose 80 (laktoosi)	2,27	1,50	1,91	1,20
Pharmatose 80 (laktoosi)	2,05	1,40	1,70	1,50
Pearlitol 300 (mannitoli)	0,84	0,60	0,80	0,40

Materiaaliparien valinta niiden samankaltaisten ominaisuuksien perusteella vaikutti onnistuneen suhteellisen hyvin kaikkien edellä esitettyjen tulosten perusteella. Materiaaliparien valintaan tulisi kuitenkin kehittää jokin järjestelmällisempi lähestymistapa, sillä parien valitseminen vain sen perusteella, kuinka etäällä ne sijaitsevat toisistaan klusteri- ja pääkomponenttianalyysien kuvaajissa, ei ole kovin tieteellinen lähestymistapa. Kirjallisuudessa onkin kehitetty erilaisia keinoja laskea tarkemmin materiaalien samankaltaisuutta, joita tulisi kehittää entisestään ja hyödyntää surrogaatteja etsiessä (Wang ym. 2017; Escotet-Espinoza ym. 2018).

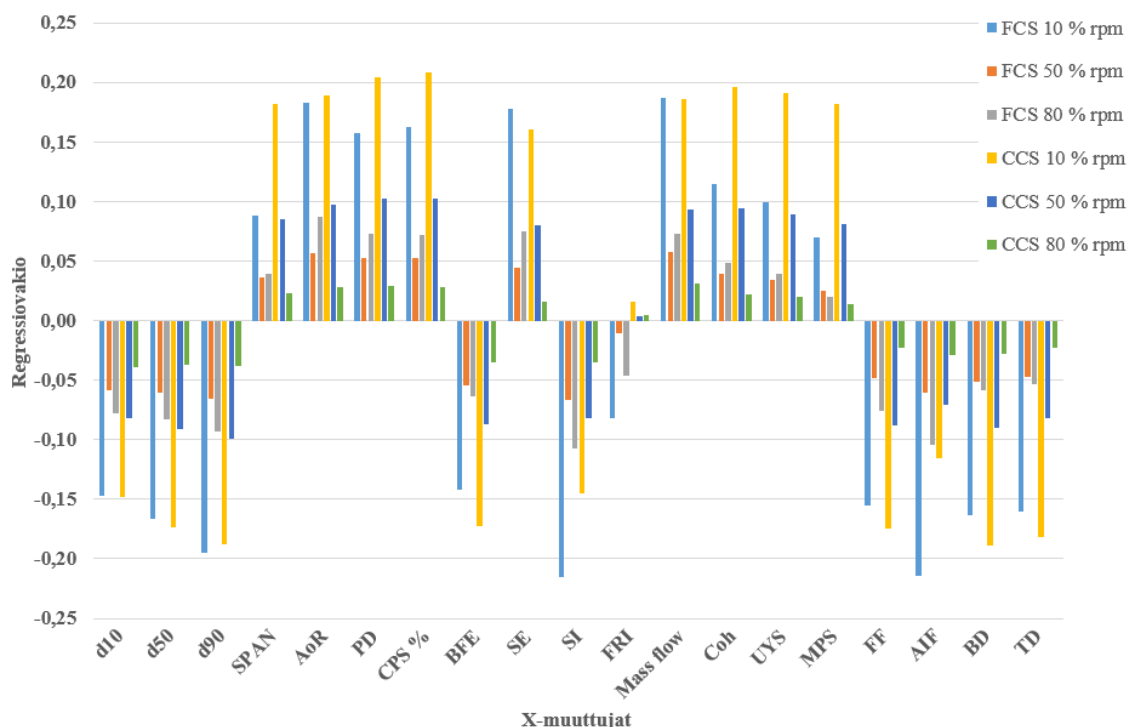
Yksi huomioitava seikka on myös se, että gravimetristen tulosten varmistamiseksi ainakin osa tutkimuksista kannattaisi toistaa. Tässä tutkimuksessa kaikki tutkimusasetelmat suoritettiin vain kerran. Huonommin valuvilla ibuprofeenilla ja parasetamolilla oli tuloksissa havaittavissa paljon vaihtelua ja myös paremmin valuvilla apuaineilla saatiin joitain tuloksia, joita ei pystytty selittämään millään yksinkertaisella syyllä. Jos tutkimattomien jauheiden syötettävyyttä ja sopivimpia laiteasetuksia haluttaisiin ennustaa

tutkittujen jauheiden tuloksiin perustuen, olisi tärkeää varmistaa, että mallinnuksen perustana käytettävät tulokset olisivat täysin luotettavia.

8.4 Syöttölaitetutkimusten tulosten korrelaatio jauheiden ominaisuuksien kanssa

Jauheiden ominaisuuksien vaikutusta jauheiden käyttäytymiseen syöttölaitteissa pyrittiin ennustamaan analysoimalla ominaisuuksien vaikutusta syöttölaitetutkimusten tuloksiin PLS-mallinnuksella. Kuuden tutkitun jauheen tuloksia analysoitiin erikseen yksittäisen ruuviparin tietylle nopeudelle valitsemalla X-muuttujiksi jauheiden ominaisuudet ja Y-vasteeksi joko RSD %, RDM % tai enimmäissyöttönopeus. Tietyn ruuviparin kaikkia pyörimisnopeuksia (rpm %) ei voitu ottaa samaan mallinnukseen, koska valittaessa ruuvien pyörimisnopeus muuttujaksi yhdessä jauheista mitattujen ominaisuuksien kanssa, olisivat jauheista mitatut ominaisuudet olleet mallissa muuttujina aina kolminkertaisesti, sillä ominaisuuksien arvot pysyvät samoina ruuvinopeudesta riippumatta. Tällöin ne olisivat saaneet liikaa painoarvoa ja mallin tulos olisi ollut vääristynyt. PLS-malleja tehtiin yhteensä siis 14, joiden valikoituja tuloksia on esitelty alla.

Kuvassa 27 on esitetty PLS-analyyseillä muuttujille eli jauheiden ominaisuuksille saatuja regressiovakioita syöttölaitteen 1 tutkimuksista. Vasteena näissä analyyseissa oli suhteellinen keskihajonta. Mallilla pyrittiin siis selvittämään suhteellisen keskihajonnan suuruuden ennustettavuutta jauheen ominaisuuksien perusteella. Regressiovakion negatiivinen arvo viittaa ominaisuuden negatiiviseen korrelaatioon suhteellisen keskihajonnan kanssa ja päinvastoin. Mitä suurempi regressiovakion itseisarvo on, sitä suurempi on myös sen vaikutus suhteelliseen keskihajontaan. Kuten kuvasta näkee, ovat eri malleista saadut regressiovakiot pääasiassa samansuuntaisia kaikilla x-akselilla esitetyillä materiaaleista mitatuilla ominaisuuksilla, ruuveista ja niiden pyörimisnopeudesta riippumatta. Tämä viittaa siihen, että ominaisuuksien vaikutusten suuntaa suhteelliseen keskihajontaan voidaan pitää melko luotettavana.



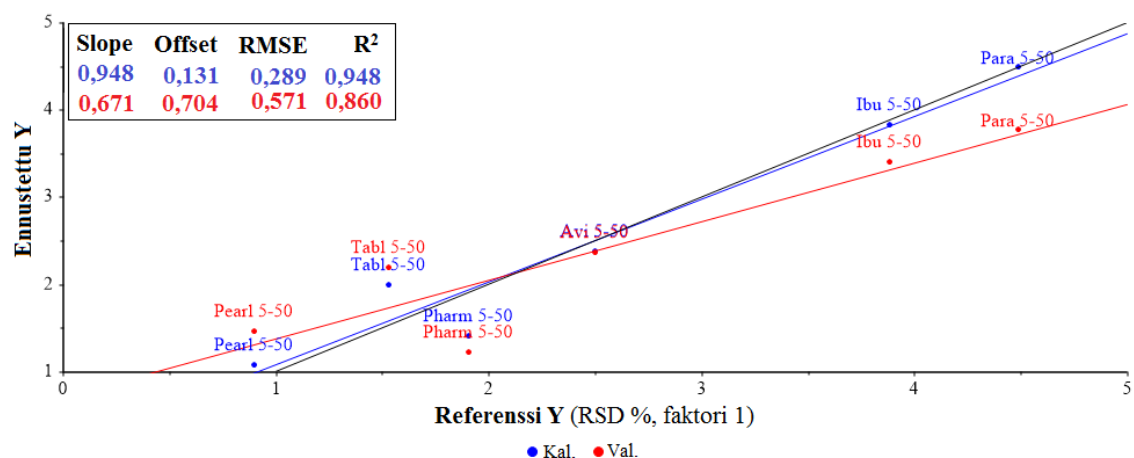
Kuva 27. Jauheiden ominaisuuksien vaikutukset RSD-prosenttiin regressiovakiolla kuvattuna.

Kuvan 27 mukaan suuremmat partikkelikoko (d_{10} , d_{50} , d_{90}) ja tiheys (BD/TD) sekä suurempi mitattu perusvaluusenergia (BFE) johtavat pienempään RSD %-arvoon. Koheesiivisuus (Coh.), kokoonpuristuvuus (CPS%), laaja partikkelikojakauma (span) sekä huono valuus (mass flow) johtavat vuorostaan korkeampaan suhteelliseen keskihajontaan. Nämä tulokset ovat samankaltaisia kuin kirjallisuudessa (Wang ym. 2017). Alustavia päätelmiä voidaan tehdä regressiovakioiden etumerkkien (+/-) perusteella, mutta tarkasteltaessa taulukossa 10 esitettyjä kaikkien PLS-mallien ristiinvalidoinnin tuloksia (R^2 - ja RMSE -arvot), huomataan, että ne osoittavat kaikkien mallien ennustuskyvyn olevan heikko. Kalibraation perusteella muuttujien ja vasteiden välillä on pääasiassa yhteys ($R^2 > 0,99$ ja RMSEC on pieni), mutta mallien validoinnin vastaavat parametrit (R^2 ja RMSEP) osoittavat ennustuskyvyn olevan heikko. RDM-prosenttiarvoille ja enimmäissyöttönopeuksille tehtyjen mallinnusten ristiinvalidointitulokset osoittavat mallien ennustuskyvyn olevan vieläkin heikompia kuin RSD:n ennustukseen käytettyjen mallien. Tästä syystä niiden tuloksia ei esitetä tässä työssä.

Taulukko 10. Suhteellista keskihajontaa ennustavien PLS-mallien käyttökelpoisuutta kuvaavat arvot. RMSEC kuvaa kalibroinnin (C, *calibration*) ja RMSEP ennusteen (P, *prediction*) virheen neliöllistä keskiarvoa. PLS-mallit tehtiin käyttämällä jauheiden ominaisuuksia x-muuttujina ja RSD %-arvoa y-vasteena. FCS viittaa syöttölaitteen 1 tiheäkierteisiin koveraruuveihin ja CCS harvakierteisiin koveraruuveihin.

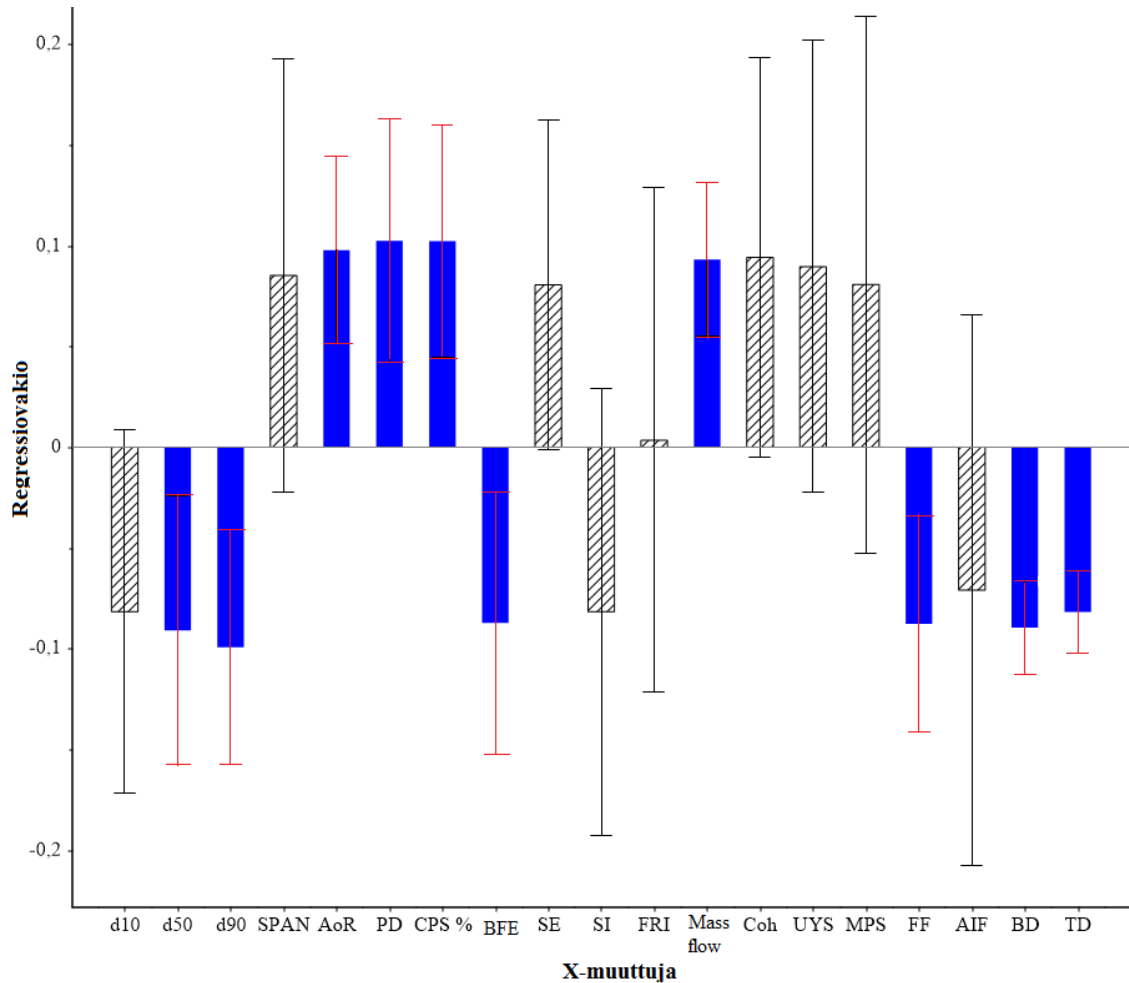
Malli	R ² -kal.	RMSEC	R ² -val.	RMSEP
FCS 10 %	0,999	0,092	0,516	2,062
FCS 50 %	0,994	0,063	0,675	0,533
FCS 80 %	0,990	0,114	0,487	0,991
CCS 10 %	0,970	0,436	0,873	1,077
CCS 50 %	0,948	0,289	0,860	0,571
CCS 80 %	0,672	0,272	0,288	0,481

Parhaiten ennustava malli saatiin tutkimuksesta, jossa jauheita syötettiin syöttölaitteen 1 CCS-ruuveilla gravimetrisesti noin 50 prosentin ruuvien pyörimisnopeudella. Kuvassa 28 on esitetty tämän PLS-mallin validointitulokset ja kuvassa 29 saman mallin muuttujien regressiovakiot. Kuvissa esitetyissä malleissa on käytetty vain yhtä pääkomponenttia, sillä tämän selittävyysaste oli 95 %.



Kuva 28. PLS-mallin ennustavuus ensimmäisen pääkomponentin perusteella syöttölaitteen 1 tutkimuksessa, jossa käytettiin CCS-ruuveja keskinopeudella. Mallin kalibraatioisuora on merkitty sinisellä ja validointisuora punaisella.

Kuten kuvasta 28 on nähtävissä jää validoinnin R^2 -arvo alle suositellun 0,9, jotta mallin ennustuskkyä voitaisiin pitää validina. Validoinnin perusteella mallin ennustusvirhe oli myös melko suuri. Koska kalibroinnin hyvyttä kuvaavat parametrit (R^2 , RMSEC) olivat malleissa pääasiassa kuitenkin melko hyviä (taulukko 10), saattaisi malli toimia, jos mallin kalibrointiin olisi ollut käytettävissä suurempi määrä näytteitä.



Kuva 29. PLS-mallin regressiovakiot ensimmäisen pääkomponentin mukaan x-muuttujille syöttölaitteen 1 tutkimuksessa, jossa käytettiin CCS-ruuveja keskinopeudella. Kuvassa on merkitty sinisellä tilastollisesti merkitsevät muuttujat.

Kuvan 29 mukaan mallin tilastollisesti merkitseviä x-muuttujia (merkittynä sinisellä) ovat partikkelikoko, valumiskulma (AoR), permeabiliteetti (PD), kokoonpuristuvuus, perusvaluvuusenergia, valuvuus, valuvuusvakio (FF) sekä tiheydet. Kaikilla muuttujilla on lähes yhtä suuri vaikutus malliin. Näillä ominaisuuksilla siis saattaisi olla suurempi

vaikutus jauheen valuvuuteen syöttölaitteesta ja syöttönopeuden suhteelliseen keskihajontaan. Kun muidenkin suhteellista keskihajontaa vasteena käytävien mallien tuloksia tarkasteltiin, todettiin kokoonpuristuvuus tilastollisesti merkittäväksi muuttujaksi neljässä ja permeabiliteetti, valuvuusvakio sekä tärytiheys tilastollisesti merkittäviksi muuttujiksi kolmessa mallissa. Näiden neljän ominaisuuden vaikuttavuutta syöttönopeuden suhteelliseen keskihajontaan pyrittiin mallintamaan MLR-mallinnuksella. Kuten edellä perusteltiin, todettiin kaikkien PLS-mallien ennustuskky heikoksi, joten MLR-mallinnusta kokeiltiin tässä tutkimuksessa. Koska tutkittavia kohteita oli vain kuusi kappaletta, voitiin MLR-malliin valita vain neljä x-muuttujaa kaikista 19 muuttujasta. MLR-mallien käyttökelpoisuutta kuvaavia arvoja on esitetty taulukossa 11.

Taulukko 11. Suhteellista keskihajontaa jauheiden kokoonpuristuvuuden, permeabiliteetin, valuvuusvakion ja tärytiheyden perusteella mallintavien MLR-analyysien käyttökelpoisuutta kuvaavat arvot. RMSEC kuvaa kalibroinnin (C, *calibration*) ja RMSEP ennusteen (P, *prediction*) virheen neliöllistä keskiarvoa.

Malli	p-arvo	R ² -kal.	RMSEC (%)	R ² -val.	RMSEP (%)
FCS-4 10 %	0,20	0,982	0,82	-	11,49
FCS-4 50 %	0,08	0,998	0,10	-	1,42
FCS-4 80 %	0,0007	1	0,001	0,9998	0,02
CCS-5 10 %	0,13	0,993	0,53	-	7,38
CCS-5 50 %	0,07	0,998	0,11	-	1,54
CCS-5 80 %	0,24	0,97	0,19	-	2,66

Kuten taulukosta 11 näkee, oli näidenkin mallien ennustuskky melko huono. Kalibraation perusteella muuttujien ja vasteiden välillä on yhteys ($R^2 > 0,99$ ja RMSEC on pieni), mutta mallien validoinnin vastaavat parametrit (R^2 ja RMSEP) osoittavat ennustuskyyyn olevan heikko. Jotta mallin ennustuskky parantuisi, mallin kalibrointia varten tarvittaisiin suurempi määrä dataa, samoin kuin PLS-mallien kohdalla.

Vaikka tässä tutkimuksessa rakennetut mallit eivät olleet ennustuskyykyisiä, voidaan mallinnustulosten perusteella todeta, että kalibraatiotulokset vaikuttavat lupaavilta, mutta malleja varten tarvittaisiin enemmän datapisteitä.

9 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tutkimuksen tavoitteena oli rakentaa luotettava mallinnusmenetelmä jauheiden syötettävyyden ennustamiseksi materiaaliominaisuuksien perusteella. Mallinnusmenetelmän kehittäminen ei kuitenkaan osoittautunut mahdolliseksi käytettävissä olevalla aineistolla. Tuloksiin vaikutti erityisesti tutkittujen jauheiden määrän vähäisyys, jonka tulisi mahdollisissa jatkotutkimuksissa olla suurempi luotettavimpien tulosten saavuttamiseksi. Jotta monimuuttuja-analyysien tulokset olisivat olleet tilastollisesti merkitseviä, useammalle materiaalikirjaston jauheelle olisi tarvinnut määrittää optimaaliset syöttölaiteasetukset.

Gravimetristen tutkimusten tärkein havainto oli, että erityisesti materiaaliominaisuudet ja ruuvien keskimääräinen pyörimisnopeus vaikuttavat jauheen syöttönopeuden tarkkuuteen, mutta ruuviparilla ei yleisesti ollut niin suurta vaikutusta. Suurempi syöttönopeus yhdistyi selkeästi tarkempiin tuloksiin tutkittaessa syöttönopeuden muutoksia. Syöttönopeus oli tarkinta mannitoli- ja laktoosiapuaineilla, kun taas selkeästi huonoimmin valuvilla vaikuttavilla aineilla syöttönopeuden tarkkuus oli kokonaisuutta tarkasteltaessa alhaisin. Nämä tulokset olivat hypoteesin kaltaisia. Ruuviparillakin huomattiin kuitenkin olevan merkitystä tutkittaessa tarkemmin yksittäisten jauheiden syöttötutkimusten tuloksia. Kirjallisuuden perusteella kohesiivisten materiaalien, kuten ibuprofeenin ja parasetamolin, syöttöön sopii usein paremmin koverat ruuvit kuin kairaruuvit. Tämä oli nähtävissä osittain tämänkin tutkimuksen tuloksissa, sillä ibuprofeenin syöttäminen syöttölaitteen 2 FAS-ruuveilla ei onnistunut gravimetrisesti ollenkaan ja parasetamolillakin korkeimmat epätarkkuudet mitattiin juuri FAS-ruuveilla. Kuitenkaan parasetamolin syöttäminen gravimetrisesti syöttölaitteen 2 harvakierteisillä

koveraruuveilla ei onnistunut, joten koverien ruuvien parempaa soveltuvuutta kohesiivisten jauheiden syöttämiseen ei voida pitää täysin selkeänä tämän tutkimusten tulosten perusteella. Vertaillessa eri jauheiden syötettävyyttä syöttölaitteilla eri ruuvipareilla ja eri nopeuksilla, voidaankin siis todeta, että syöttölaitetutkimusten tulokset korreloivat selkeästi ainakin jonkin verran jauheiden valuvuusominaisuuksien kanssa. Tulosten perusteella voidaan myös todeta, että kaikkien materiaalien syöttäminen kaikilla syöttölaitteilla ei ole mahdollista. Esimerkiksi tarkasteltaessa ibuprofeenin syöttötutkimusten tuloksia kaikilla ruuvipareilla syöttölaitteella 2 huomataan, että suhteellinen keskihajonta laskee alimmillaan noin neljään prosenttiin. Tällainen vaihtelu ei olisi todennäköisesti todellisuudessa hyväksyttävää lääkettä valmistettaessa, koska se saattaisi aiheuttaa niin paljon laatuongelmia vaikuttavan aineen pitoisuudessa.

Jauheista tutkitut syöttönopeutta kuvaavat parametrit, kuten suhteellinen keskihajonta ja todellisen syöttönopeuden keskiarvon suhde ohjausarvoon, koettiin syötettävyyttä hyvin kuvaaviksi muuttujiksi. Tutkimusasetelman todettiin siis soveltuvan käytettäväksi myös jatkossa. Näiden lisäksi tulevaisuudessa olisi kuitenkin hyvä kehittää vielä jokin selkeä parametri kuvaamaan sopivaa syöttöastian täyttöväliä.

Volumetrinen syöttölaitetutkimusten tuloksia tutkittaessa havaittiin, että ruuviparilla on suuri vaikutus syöttönopeuden kapasiteettiin. Myös erityisesti jauheen suurempi tiheys ja alhaisempi koheesio ennakoivat saavutettavien enimmäissyöttönopeuksien suuruutta ja tämä vastasi kirjallisuudessakin havaittuja tuloksia. Tuloksissa havaittiin kuitenkin, että myös muilla ominaisuuksilla on vaikutusta jauheen enimmäissyöttönopeuteen. Tutkimuksessa tutkituilla apuaineilla pystyttiin käyttämään suurempaa syöttöastian täyttöväliä kuin huonommin valuvilla vaikuttavilla aineilla, joka myös on yhteneväinen tulos kirjallisuuden kanssa.

Pääkomponentti- ja klusterianalyysi vaikuttivat toimivilta analyysimenetelmiltä ominaisuuksiltaan samankaltaisten jauheiden määrittämiseksi. Koska pääkomponenttianalyysillä saadaan tietoa myös jauheiden ominaisuuksien vaikutuksesta

jauheiden asettumiseen tulokuvaajissa, olisi se järkevämpi vaihtoehto tulevaisuuden tutkimuksiin, jos analyysien määrä haluttaisiin vähentää vain yhteen.

Kokonaisuutena voidaan todeta, että jauheiden valumiseen syöttölaitteista vaikuttaa erittäin monta tekijää ja syöttöä kuvaavien parametrien ennustaminen on haastavaa, mutta ei varmastikaan mahdotonta. Mallinnusten toimivuus suuremmalla materiaalikirjastolla vaikutti erittäin lupaavalta, joten siihen tulisi keskittyä tulevaisuudessa jauheiden jatkuvatoimista syöttölaitteikäyttämistä tutkittaessa. Tällaisella tutkimuksella olisi mahdollisuus mullistaa jauheiden syötettävyyden tutkimus ja tehostaa koko lääkevalmistuksen jatkuvatoimista prosessia.

KIRJALLISUUSLUETTELO

Aldenderfer MS, Blashfield RK: Similarity Measures. Kirjassa: Cluster analysis, s.17, 2. painos. Toim. SAGE, Beverly Hills, 1985.

Allison G, Cain YT, Cooney C, Garcia T, Bizjak TG, Holte O, Jagota N, Komar B, Korakianiti E, Kourti D, Madurawe R, Morefield E, Montgomery F, Nasr M, Randolph W, Robert J-L, Rudd D, Zezza D: Regulatory and Quality Considerations for Continuous Manufacturing May 20–21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. J Pharm Sci 104(3): 803–812, 2015.

Bell TA, Couch SW, Krieger, Feise HJ: Screw feeders: A guide to selection and use. Chem Eng Prog 99(2): 44–51, 2003.

Betz G, Junker-Bürgin P, Leuenberger H: Batch and continuous processing in the production of pharmaceutical granules. Pharm Dev Technol 8(3): 289–297, 2003.

Cartwright JJ, Robertson J, D'Haene D, Burke MD, Hennenkamp JR: Twin screw wet granulation: Loss in weight feeding of a poorly flowing active pharmaceutical ingredient. Powder Technol 238: 116–121, 2013.

Coperion GmbH: Feeding technology. Sivulla käyty 21.9.2018. Saatavilla Internetissä: www.coperion.com

Crouter A, Briens L: The effect of moisture on the flowability of pharmaceutical excipients. AAPS PharmSciTech 15 (1): 65–74, 2014

DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW: Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. Journal of Health Economics 47: 20–33, 2016.

Emery E, Oliver J, Pugsley T, Sharma J, Zhou J: Flowability of moist pharmaceutical powder. Powder Technol 189 (3): 409–415, 2009.

Engisch WE, Muzzio FJ: Method for characterization of loss-in-weight feeder equipment. Powder Technol 228: 395–403, 2012.

Engisch WE, Muzzio FJ: Loss-in-Weight Feeding Trials Case Study: Pharmaceutical Formulation. *J Pharm Innov* 10 (1): 56–75, 2014.

Engisch WE, Muzzio FJ: Feedrate deviations caused by hopper refill of loss-in-weight feeders. *Powder Technol* 283: 389–400, 2015.

Engisch W, Muzzio F: Using residence time distributions (RTDs) to address the traceability of raw materials in continuous pharmaceutical manufacturing. *J Pharm Innov* 11: 64–81, 2016.

Eriksson L, Byrne T, Johansson E, Trygg J, Vikström C: PCA. Kirjassa: Applications. s. 33, 3. painos. Toim. MKS Umetrics AB, 2013.

Ervasti T, Simonaho S-P, Ketolainen J, Forsberg P, Fransson M, Wikström H, Folestad S, Lakio S, Tajarobi P, Abrahmsén-Alamib S: Continuous manufacturing of extended release tablets via powder mixing and direct compression. *Int J Pharm* 495 (1): 290–301, 2015.

Esbensen KH, Guyot D, Westad F, Houmoller LP: Principal Component Analysis (PCA) – Introduction. Kirjassa: Multivariate Data Analysis – in practice. An introduction to multivariate data analysis and experimental design. s. 19, 5. painos. Toim. Aalborg University, Esbjerg, 2002.

Escotet-Espinoza MS, Moghtadernejad S, Scicolone J, Wang Y, Pereira G, Schäfer E, Vigh T, Klingeleers D, Ierapetritou M, Muzzio FJ: Using a material property library to find surrogate materials for pharmaceutical process development. *Powder Technol* 339: 659–676, 2018.

Falk J, Berry RJ, Broström M, Larsson SH: Mass flow and variability in screw feeding of biomass powders – Relations to particle and bulk properties. *Powder Technol* 276: 80–88, 2015.

Fernandez JW, Cleary PW, McBride W: Effect of screw design on hopper drawdown of spherical particles in a horizontal screw feeder. *Chem Eng Sci* 66(22): 5585–5601, 2011.

Freeman R: Measuring the flow properties of consolidated, conditioned and aerated powders — a comparative study using a powder rheometer and a rotational shear cell. *Powder Technol* 174: 25–33, 2007.

Freeman R, Fu X: Characterisation of powder bulk, dynamic flow and shear properties in relation to die filling. *Powder Metall* 51 (3): 196–201, 2008.

Freeman Technology: About the FT4 Powder Rheometer (viitattu 29.10.2018).
Saataavilla internetissä: www.freemantech.co.uk

Ganesh S, Troscinski R, Schmall N, Lim J, Nagy Z, Reklaitis G: Application of X-ray sensors for in-line and noninvasive monitoring of mass flow rate in continuous tablet manufacturing. *J Pharm Sci* 106 (12): 3591–3603, 2017.

Gao Y, Vanarase A, Muzzio Fernando, Ierapetritou M: Characterizing continuous powder mixing using residence time distribution. *Chem Eng Sci* 66 (3): 417–425, 2011.

Hanson J: Control of a system of loss-in-weight feeders for drug product continuous manufacturing. *Powder Technol* 331: 236–243, 2018.

Haware RV, Tho I, Bauer-Brandl A: Application of multivariate methods to compression behavior evaluation of directly compressible materials. *Eur J Pharm Biopharm* 72: 148–155, 2009.

Hopkins M: Loss in weight feeder systems. *Meas Control-UK* 39 (8): 237–240, 2006.

Horio T, Yasuda M, Matsusaka S: Effect of particle shape on powder flowability of microcrystalline cellulose as determined using the vibration shear tube method. *Int J Pharm* 473 (1–2): 572–578, 2014.

Hou QF, Dong KJ, Yu AB: DEM study of the flow of cohesive particles in a screw feeder. *Powder Technol* 256: 529–539, 2014.

Iacocca RG, German RM: A comparison of powder particle size measuring instruments. *Int J Powder Metall* 33 (8): 35–48, 1997.

ICH: Pharmaceutical development Q8 (R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline 8: 1–28, 2009.

Ierapetritou M, Muzzio F, Reklaitis G: Perspectives on the continuous manufacturing of powder-based pharmaceutical processes. *AIChE J* 62 (6): 1846–1862, 2016.

Jia Z, Davis E, Muzzio FJ, Ierapetritou MG: Predictive modeling for pharmaceutical processes using kriging and response surface. *J Pharm Innov* 4 (4): 174–186, 2009.

Järvinen MA, Paavola M, Poutiainen S, Itkonen P, Pasanen V, Uljas K, Leiviskä K, Juuti M, Ketolainen J, Järvinen K: Comparison of a continuous ring layer wet granulation process with batch high shear and fluidized bed granulation processes. *Powder Technol* 275: 113–120, 2015.

Kehlenbeck V, Sommer K: Possibilities to improve the short-term dosing constancy of volumetric feeders. *Powder Technol* 138 (1): 51–56, 2003.

Khinast J, Bresciani M: Continuous manufacturing: Definitions and Engineering Principles. Kirjassa: Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals. s.1, 1. painos. Toim. Kleinebudde P, Khinast J, Rantanen J, John Wiley & Sons Ltd, Hoboken, NJ 2017.

Koskela J, Morton DAV, Stewart PJ, Juppo AM, Lakio S: The effect of mechanical dry coating with magnesium stearate on flowability and compactibility of plastically deforming microcrystalline cellulose powders. *Int J Pharm* 537 (1–2): 64–72, 2018.

LaPorte TL, Hamed M, DePue JS, Shen L, Watson D, Hsieh D: Development and scale-up of three consecutive continuous reactions for production of 6-hydroxybuspirone. *Organic Process Research and Development* 12 (5): 956–966, 2008.

Laske S, Hörmann T, Witschnigg A, Koscher G, Wahl P, Hsiao WK, Khinast J: Continuous Melt Extrusion and Direct Pelletization. Kirjassa: Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals. s.334, 1. painos. Toim. Kleinebudde P, Khinast J, Rantanen J, John Wiley & Sons Ltd, Hoboken, NJ 2017.

Lee SL, O'Connor TF, Yang X, Cruz CN, Chatterjee S, Madurawe RD, Moore CMV, Yu LX, Woodcock J: Modernizing Pharmaceutical Manufacturing: from Batch to Continuous Production. *J Pharm Innov* 10 (3): 191–199, 2015.

Martin A, Swarbrick J, Cammarata A: *Micrometrics*. Kirjassa: *Physical Pharmacy*, s.518, 3. painos. Toim. Lea & Febiger, Philadelphia, 1983.

Mascia S, Heider PL, Zhang H, Lakerveld R, Benyahia B, Barton PI, Braatz RD, Cooney CL, Evans JMB, Jamison TF, Jensen KF, Myerson AS, Trout BL: End-to-End Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals: Integrated Synthesis, Purification, and Final Dosage Formation. *Angew Chem Int Edit* 52 (47): 12359–12363, 2013.

Matsunami K, Miyano T, Arai H, Nakagawa H, Hirao M, Sugiyama H: Decision Support Method for the Choice between Batch and Continuous Technologies in Solid Drug Product Manufacturing. *Ind Eng Chem Res* 57 (30): 9798–9809, 2018.

Nan W, Ghadiri M, Wang Y: Analysis of powder rheometry of FT4: Effect of particle shape. *Chem Eng Sci* 173: 374–383, 2017.

Nichols G, Luk S, Roberts C: *Microscopy*. Kirjassa: *Solid state characteristics of pharmaceuticals*, s.318, 1. painos. Toim. Storey RA, Ymén I, John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, UK, 2011.

Paul S, Chang S-Y, Dun J, Sun W-J, Wang K, Tajarobi P, Boissier C, Sun CC: Comparative analyses of flow and compaction properties of diverse mannitol and lactose grades. *Int J Pharm* 546 (1–2): 39–49, 2018.

Plumb K: Continuous processing in the pharmaceutical industry: Changing the mind set. *Chem Eng Res Des* 83 (6A): 730–738, 2005.

Poechlauer P, Manley J, Broxterman R, Gregertsen B, Ridemark M: Continuous processing in the manufacture of active pharmaceutical ingredients and finished dosage forms: An industry perspective. *Org Process Res Dev* 16 (10): 1586–1590, 2012.

Portillo PM, Ierapetritou MG, Muzzio FJ: Characterization of continuous convective powder mixing processes. *Powder Technol* 182: 368–378, 2008.

Schaber SD, Gerogiorgis DI, Ramachandran R, Evans JMB, Barton PI, Trout BL: Economic analysis of integrated continuous and batch pharmaceutical manufacturing: A case study. *Ind Eng Chem Res* 50 (17): 10083–10092, 2011.

Simonaho S-P, Ketolainen J, Ervasti T, Toiviainen M, Korhonen O: Continuous manufacturing of tablets with PROMIS-line — Introduction and case studies from continuous feeding, blending and tableting. *Eur J Phar Sci* 90: 38–46, 2016.

Singh R, Sahay A, Muzzio F, Ierapetritou M, Ramachandran R: A systematic framework for onsite design and implementation of a control system in a continuous tablet manufacturing process. *Computers & Chemical Engineering* 66: 186–200, 2014.

Stauffer F, Vanhoorne V, Pilcer G, Chavez P-F, Schubert MA, Vervaet C, De Beer T: Managing active pharmaceutical ingredient raw material variability during twin-screw blend feeding. *Eur J Pharm Biopharm* 135: 49–60, 2019.

Sun CC: Setting the bar for powder flow properties in successful high speed tableting. *Powder Technol* 201 (1): 106-108, 2010.

Tardos GI, Lu Q: Precision dosing of powders by vibratory and screw feeders: an experimental study. *Adv Powder Technol* 7 (1): 51–58, 1996.

Vanarase AU, Alcalà M, Rozo JIJ, Muzzio FJ, Romñach RJ: Real-time monitoring of drug concentration in a continuous powder mixing process using NIR spectroscopy. *Chem Eng Sci* 65 (21): 5728–5733, 2010.

Vanarase AU, Muzzio FJ: Effect of operating conditions and design parameters in a continuous powder mixer. *Powder Technol* 208(1): 26–36, 2011.

Van Snick B, Holman J, Vanhoorne V, Kumar A, De Beer T, Remon JP, Vervaet C: Development of a continuous direct compression platform for low-dose drug products. *Int J Pharm* 529 (1): 329–346, 2017.

Van Snick B, Dhondt J, Pandelaere K, Bertels J, Mertens R, Klingeleers D, Di Pretoro G, Remon JP, Vervaet C, De Beer T, Vanhoorne V: A multivariate raw material property database to facilitate drug product development and enable in-silico design of pharmaceutical dry powder processes. *Int J Pharm* 549 (1–2): 415–435, 2018.

Van Snick B, Kumarc A, Verstraetend M, Pandelaerea K, Dhondtd J, Di Pretorob G, De Beerd T, Vervaeta C, Vanhoornea V: Impact of material properties and process variables on the residence time distribution in twin screw feeding equipment. *Int J Pharm* 556: 200–216, 2019.

Wang W, Zhang J, Yang S, Zhang H, Yang H, Yue G: Experimental study on the angle of repose of pulverized coal. *Particuology* 8 (5): 482–485, 2010.

Wang Y, Li T, Muzzio FJ, Glasser BJ: Predicting feeder performance based on material flow properties. *Powder Technol* 308: 135–148, 2017.

Yu W, Muteki K, Zhang L, Kim G: Prediction of Bulk Powder Flow Performance Using Comprehensive Particle Size and Particle Shape Distributions. *J Pharm Sci* 100 (1): 284–293, 2011.

Zettler A, Hilden J, Koenig M, Breslin C, Aburub A, Allgeier M, Patel P, Mitra B: Evaluation of Small-Scale Powder Flow Characterization Tests in the Prediction of Large-Scale Process Failures. *J Pharm Innov* 11 (3): 189–199, 2016.

Zhou D, Qiu Y: Understanding material properties in pharmaceutical product development and manufacturing: powder flow and mechanical properties. *Journal of Validation Technology* 16 (2): 65–77, 2010.

LIITE 1. Taulukko materiaalikirjastoon sisällytettyjen materiaalin valituista testituloksista (jatkuu seuraavalla sivulla).

Kauppanimi	Materiaali	Materiaalin numero	Mitattut ominaisuudet																		
			d10	d50	d90	Span	AoR	PD	CPS%	BFE	SE	SI	FRI	Valuvuus	Koheesio	UYS	MPS	FF	AIF	BD	TD
Ludipress	laktoosi, povidoni, krospovidoni	1	69,51	242,17	520,57	1,86	35,10	1,74	4,57	1928,50	5,78	1,01	1,06	11,80	0,01	0,04	13,55	359,10	34,15	0,51	0,60
Ludiflash	mannitoli, krospovidoni, polyvinyyliasetaatti, povidoni	2	30,43	99,79	516,65	4,87	39,20	6,98	7,74	1487,00	6,28	1,05	1,13	20,37	0,05	0,18	14,25	136,00	34,10	0,54	0,66
Ac-Di-Sol	kroskarmelloosinatrium	3	14,50	38,21	97,11	2,16	45,30	15,50	11,25	1597,50	7,99	1,03	1,83	27,40	0,24	1,07	19,80	18,45	41,55	0,51	0,69
Kollidon CL	krospovidoni	4	16,67	85,64	210,45	2,26	38,90	10,45	12,80	955,50	7,16	1,08	1,28	71,33	0,17	0,59	14,15	24,70	29,40	0,33	0,44
METHOCEL K4M	hypromelloosi	5	27,10	90,84	238,20	2,32	44,90	6,77	18,70	1507,00	11,90	1,08	1,76	100,00	0,01	0,05	26,00	521,94	46,25	0,31	0,44
Ibuprofeeni 1	ibuprofeeni	6	256,50	742,47	1273,67	1,37	43,30	0,84	4,00	3879,50	11,15	0,94	0,97	10,60	0,01	1,72	24,05	14,00	47,75	0,60	0,69
Ibuprofeeni 2	ibuprofeeni	7	8,93	36,39	95,92	2,39	90,00	12,85	29,60	1454,50	11,00	0,72	0,83	100,00	0,99	3,09	14,35	4,73	24,25	0,39	0,52
Ibuprofeeni 3	ibuprofeeni	8	9,21	36,12	91,05	2,27	90,00	9,03	25,35	1277,00	10,10	0,63	0,88	100,00	0,82	2,50	14,10	5,68	23,30	0,42	0,52
Tablettose 80	laktoosi (agglomeroitu)	9	24,47	102,90	288,30	2,56	43,00	4,47	10,90	1918,00	5,91	0,97	1,10	19,87	0,17	0,65	13,90	21,65	34,80	0,66	0,75
Pharmatose 80 M	laktoosi	10	95,42	242,80	400,50	1,26	44,00	3,37	6,03	3123,00	7,30	1,06	1,07	11,27	0,15	0,56	13,85	26,95	32,65	0,75	0,92
GranuLac 200	laktoosi	11	4,39	40,32	119,60	2,86	90,00	61,65	26,00	1045,00	10,85	1,13	1,90	19,85	1,30	4,74	16,25	3,44	32,75	0,51	0,78
LIGAMED MF-2-V	magnesiumstearaatti	12	1,89	7,94	25,50	2,97	90,00	80,00	34,90	116,00	4,37	1,45	2,41	100,00	0,43	1,22	12,70	10,53	19,90	0,21	0,28
PEARLITOL 160C	mannitoli	13	13,69	94,02	281,05	2,84	45,00	12,65	16,10	2945,50	11,85	1,03	1,01	11,80	1,03	4,13	18,05	4,38	36,90	0,61	0,81

Kauppanimi	Materiaali	Materiaalin numero	Mitatut ominaisuudet																		
			d10	d50	d90	Span	AoR	PD	CPS%	BFE	SE	SI	FRI	Valuvuus	Koheesio	UYS	MPS	FF	AIF	BD	TD
PEARLITOL 300 DC	mannitoli	14	199,40	340,10	509,77	0,91	37,50	0,86	4,79	3991,00	8,36	1,13	0,94	7,53	0,03	0,58	14,20	24,80	35,00	0,70	0,76
PEARLITOL 500 DC	mannitoli	15	277,90	537,00	869,73	1,10	40,60	0,36	3,62	6318,50	11,15	1,05	0,96	8,47	0,47	1,99	19,10	9,64	39,50	0,69	0,74
Avicel PH-101	mikrokiteinen selluloosa	16	20,56	65,57	143,90	1,88	43,80	5,97	15,35	1165,00	9,47	0,95	1,52	100,00	0,48	1,96	17,90	9,15	37,65	0,32	0,46
Avicel PH-102	mikrokiteinen selluloosa	17	36,04	135,00	268,40	1,72	35,60	3,58	10,76	1270,00	7,03	0,98	1,25	100,00	0,12	0,45	14,35	35,90	32,25	0,33	0,47
Avicel PH-112	mikrokiteinen selluloosa	18	33,85	118,70	218,65	1,56	34,00	5,01	8,24	1305,00	7,44	0,89	1,20	40,50	0,04	0,33	14,50	43,50	32,95	0,37	0,48
Avicel PH-200	mikrokiteinen selluloosa	19	79,92	207,55	370,95	1,40	38,20	1,92	7,40	1060,00	5,76	0,99	1,19	24,27	0,01	0,11	13,60	128,00	30,00	0,38	0,41
EMCOCEL 50M	mikrokiteinen selluloosa	20	21,41	69,34	148,90	1,84	44,40	5,65	14,45	1110,00	9,37	0,98	1,54	59,07	0,44	1,82	17,80	9,92	38,35	0,29	0,41
Parasetamoli	parasetamoli	21	4,56	38,94	120,75	5,18	90,00	19,00	42,30	751,50	10,05	0,93	1,16	100,00	2,58	9,34	16,90	1,82	32,30	0,30	0,44
Kollidon 90 F	povidoni	22	78,29	162,60	300,75	1,37	34,20	2,42	6,00	2149,00	8,58	1,24	1,18	17,07	0,18	0,79	21,75	31,20	40,70	0,42	0,53
LYCATAB C	maissitärkkelys	23	8,89	15,76	26,77	1,13	90,00	41,35	16,20	702,00	8,32	1,22	1,51	100,00	0,57	2,03	14,55	7,20	31,15	0,60	0,69
Prejel PA5 PH	perunatarkkelys	24	14,83	67,78	140,10	1,85	38,80	6,52	9,09	1194,00	6,43	0,99	1,46	29,27	0,30	0,99	13,60	13,70	27,20	0,61	0,80
GLYCOLYS	natriumitärkkelysglykolaatti	25	18,82	45,98	76,54	1,26	34,60	11,55	6,21	1150,00	4,52	0,99	1,13	46,10	0,08	0,26	12,75	51,00	25,30	0,77	0,97
Kolliwax S Fine	steariinihappo	26	57,96	126,85	199,55	1,12	48,20	6,55	14,60	785,00	5,77	0,97	0,88	26,00	0,55	1,65	12,05	7,29	22,35	0,47	0,54